

Aus dem **Institut für Medizinische Psychologie**

Leitung: Prof. Dr. Kati Thieme

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Veränderte psychophysiologische Reaktion und
verminderte Baroreflexsensitivität bei Fibromyalgie-
Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden während
Entspannungs- und Belastungsphasen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Franka Daniela Stiehm aus Hamburg

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 30.10.2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. K. Thieme

Korreferent: Herr Prof. Dr. U. Koehler

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definition der Fibromyalgie.....	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Ätiopathogenese	3
1.3.1 Störung des autonomen Nervensystems	7
1.3.2 Baroreflexsensitivität	12
1.3.3 Muskelspannung	14
1.4 Klinik	15
1.5 Diagnostik	16
1.6 Therapie	18
2. Fragestellung	19
2.1. Generelle Fragestellung	20
2.2.Spezielle Fragestellungen.....	20
3. Stichprobe und Methoden	21
3.1. Studienteilnehmer.....	21
3.1.1. Rekrutierung.....	21
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.1.3 Stichprobencharakteristik	21
3.2 Datenerhebung	22
3.2.1 Klinische und psychologische Untersuchung	22
3.2.2 Untersuchungsphasen.....	22
3.2.3 Peripherphysiologische Variablen.....	23
3.3 Statistische Methoden	26
4. Ergebnisse	27
4.1 Psychologische Parameter	27
4.1.1 Subjektives Schmerzempfinden	27
4.1.2 Subjektives Stressempfinden	29
4.2 Physiologische Parameter	32
4.2.1 Elektromyogramm.....	32
4.2.2 Hautleitwert	34
4.2.3 Puls	36
4.2.4 Systole	38
4.2.5 Diastole.....	40

4.2.6 Low Frequency (LF)	42
4.2.7 High Frequency (HF)	44
4.2.8 LFHF	46
4.2.9 Baroreflexsensitivität	48
5. Diskussion.....	49
6. Zusammenfassung.....	58
9. Anhang	74
10. Lebenslauf	82
11. Akademische Lehrer	83
12. Danksagung	84

1. Einleitung

1.1 Definition der Fibromyalgie

Als Fibromyalgie (FM) wird ein chronisches Schmerzsyndrom bezeichnet, bei dem muskuloskelettale Schmerzen in mehreren Körperregionen (= *Chronic widespread pain*) in Kombination mit vegetativen und funktionellen Beschwerden vorliegen [46]. In historischen Quellen tauchen Beschreibungen derartiger Symptome bereits seit Jahrhunderten auf. Der Begriff „Fibromyalgie“ existiert jedoch erst seit 1976 [73]. 1990 entwickelte das *American College of Rheumatology* (ACR) schließlich einheitliche Kriterien zur Klassifikation der FM [104]. Demnach müssen Schmerzen seit mindestens drei Monaten in mindestens drei Körperregionen vorliegen und mindestens 11 von 18 tender points druckschmerzhaft sein (s. Bild 1). Bei den vorläufig modifizierten neuen ACR-Kriterien von 2010 wurde die tender point-Untersuchung verlassen und stattdessen eine Diagnostik anhand der regionalen Schmerzskala und des Symptomschwere-Scores bevorzugt. Dabei werden Schmerzen, Müdigkeit sowie weitere Symptome berücksichtigt [3]. Zudem muss eine andere mögliche Erkrankung ausgeschlossen werden, die die Symptome hinreichend erklären würde. Die S3-Leitlinie der AWMF von 2012 legt der Diagnosestellung den Schmerz in mehreren Körperregionen nach den 1990er ACR-Kriterien als obligates Hauptsymptom zugrunde. Zudem müssen die Kriterien Müdigkeit, Schlafstörungen bzw. nicht erholsamer Schlaf sowie Schwellungs- und/oder Steifigkeitsgefühl der Hände, Füße oder Gesicht erfüllt sein. Auch nach den AWMF-Kriterien ist die Fibromyalgie eine Ausschlussdiagnose [3].

Die Bezeichnung der Erkrankung wird kontrovers diskutiert. So findet sich in der Literatur teilweise der Ausdruck „Fibromyalgie“ und teilweise „Fibromyalgie-Syndrom“. In der AWMF-Leitlinie wird der Begriff „Fibromyalgie-Syndrom“ bevorzugt, da angenommen wird, dass es sich um einen Symptomkomplex „einzelner für sich uncharakteristischer Symptome zu einem kennzeichnenden Krankheitsbild“ handele [3].

In der vorliegenden Arbeit soll jedoch der Begriff „Fibromyalgie (FM)“ verwendet werden. Unter dieser Bezeichnung wird die Erkrankung auch im aktuellen Krankheitsverzeichnis der Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health*

Organisation, WHO) geführt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information [DIMDI], 2014). Dies ist in Anlehnung an die Forderung der Amerikanischen Selbsthilfeorganisation der FM-PatientInnen zu betrachten. Der Grund dieser Forderung besteht in der Anerkennung der FM als Krankheit. Ein Syndrom wird als das gleichzeitige, vermutlich korrelative Vorliegen verschiedener Krankheitszeichen, sogenannter Symptome, beschrieben, deren Ätiopathogenese als wenig bekannt interpretiert wird [105]. Durch die Entscheidung der WHO ist die Fibromyalgie offiziell als Krankheitsbild anerkannt worden. Sie im ICD-10 als „Fibromyalgie“ im Kapitel VIII „Erkrankungen des Muskelsystems und des Weichteilgewebes“ mit M 79.70 kodiert.

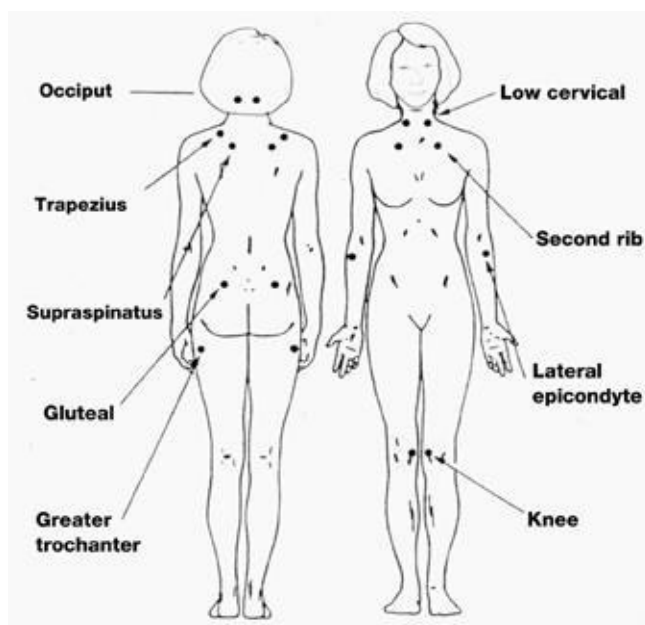


Bild 1: Tender points [46]

1.2 Epidemiologie

Weltweit sind 2-8 % der Bevölkerung von der FM betroffen [16]. Eine Erhebung von 2009 hat in Deutschland eine Punktprävalenz von 3,8% ergeben [42]. Auch Kinder können von der Erkrankung betroffen sein [16]. Sie tritt jedoch mit zunehmendem Alter häufiger auf [106, 42]. Das Verhältnis von Frauen : Männer variiert je nach Studie und liegt bei 1-21:1 [25,42]. Wenn man die ACR-Kriterien von 1990 zugrunde legt, sind Frauen vergleichsweise häufiger betroffen, als wenn man andere Kriterien heranzieht. Das ist unter anderem dadurch begründet, dass Frauen mehr tender points als Männer aufweisen. Das Auftreten der FM ist unabhängig von Kultur, Ethnie oder geografischer Lage [16].

1.3 Ätiopathogenese

Es gibt eine Vielzahl von Theorien zu der Ätiopathogenese der Fibromyalgie. Letztendlich ist es bisher aber noch nicht eindeutig geklärt, wie es zu der Entstehung der Erkrankung kommt [88]. In diesem Abschnitt möchte ich zunächst einen generellen Überblick zu den existierenden Ansätzen geben und dann speziell auf die ätiopathogenetischen Theorien eingehen, welche unsere Studie untermauern. Die Steuerungsgruppe der S3-Leitlinie hat 2008 und 2012 eine Literaturrecherche zu Ätiologie und Pathogenese der FM durchgeführt und die Studien auf ihre Aussagekraft hin geprüft [88]. An dieser Zusammenstellung habe ich mich orientiert.

Generell gibt es physische und psychische Faktoren, die die Entstehung und Aufrechterhaltung der Fibromyalgie beeinflussen. Seitens der physischen Faktoren sind nach bisherigem Erkenntnisstand biologische, genetische sowie endokrinologische Einflüsse relevant. Zudem scheinen Lebensstil, Schlafstörungen und die zentrale sowie periphere Schmerzverarbeitung von Bedeutung zu sein.

Als biologischer Faktor fand sich in einer retrospektiven Kohortenstudie eine Assoziation der FM zu rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematoses [104].

Hinweise auf eine mögliche **genetische Komponente** lieferte eine Studie von Arnold et al. Dabei wurden Verwandte ersten Grades von FM-Patienten und Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) verglichen. Bei den Verwandten von den FM-Patienten trat diese Erkrankung häufiger auf als bei den Verwandten der Patienten mit RA [Odds Ratio 8,5%, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 2,8-26] [4]. Zudem wiesen sie eine erniedrigte Schmerzschwelle auf. Es werden außerdem verschiedene Gene diskutiert, die im Zusammenhang mit der FM stehen sollen. So zum Beispiel der 5-HT 2A-Rezeptor aus dem serotonergen System [59], der Dopamin-D4-Rezeptor und der COMT-Rezeptor, welcher im katecholaminergen System eine Rolle spielt [13,12]. Diese seien aber nicht spezifisch für FM [88].

Auch der **Lebensstil** wird als ätiopathogenetischer Faktor diskutiert. Es wird angenommen, dass er die Entstehung der FM begünstigt. Eine Kohortenstudie an 3136 Frauen ergab, dass Rauchen und Allergien Prädiktoren für das spätere Auftreten einer

FM seien [15]. Mork et al. fanden in einer prospektiven Studie an 15.990 Frauen heraus, dass Übergewicht, insbesondere in Kombination mit geringer körperlicher Aktivität, das Risiko für die Entwicklung von FM erhöht [68].

Des Weiteren scheint es einen Zusammenhang zwischen FM und **Schlafstörungen** zu geben. So ergab eine prospektive Studie an 3171 Personen, dass neben vermehrten körperlichen Symptomen und Krankheitsverhalten auch Schlafstörungen mit einem späteren Auftreten von *Chronic widespread pain* assoziiert waren. Außerdem leiden FM-Patienten häufig an nichterholsamen Schlaf, Insomnie und schlechter Schlafqualität [12].

Seitens endokrinologischer Faktoren ist eine **Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse** vielfach diskutiert worden. So sei zum Beispiel der Kortisol-Plasmaspiegel bei FM-Patienten durchschnittlich höher im Vergleich zu Patienten mit Rheumatoider Arthritis [12]. In einer prospektiven Studie waren zudem niedrige Kortisolwerte im morgendlichen und hohe Werte im abendlichen Speichel mit einem späteren Auftreten von *Chronic widespread pain* assoziiert [87]. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Cortisol-Suppression bei FM-Patienten im Dexamethason-Hemmtest gestört ist [12].

Es wird zudem vermutet, dass die **zentrale Schmerzverarbeitung** von FM-Patienten gestört ist. In einer Studie von Gracely et al. wurde bei 16 FM-Patienten und 16 gesunden Kontrollprobanden Druck an den Daumennagel appliziert und gleichzeitig mittels fMRT die Hirnaktivität dargestellt [36]. Die FM-Patienten hatten eine geringere Schmerzschwelle als die Gesunden. So war bei den FM-Patienten eine um 50% geringere Druckintensität nötig, um Schmerzempfinden zu provozieren. Das fMRT zeigte bei vergleichbarem subjektivem Schmerzempfinden auch ein vergleichbares Aktivierungsmuster des Gehirns. Bei gleicher Druckintensität hingegen, wurden bei den FM-Patienten zwar ähnliche Hirnregionen aktiviert, wiesen aber eine höhere BOLD-Aktivierung auf. Diese Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass bei den FM-Patienten eine zentrale Augmentation der Schmerzverarbeitung stattfindet. Andere Studien lieferten Hinweise auf eine gestörte deszendierende Hemmung bei der FM [50], wurden aber aufgrund von methodischen Kritikpunkten durch die Steuerungsgruppe der S3-Leitlinie in ihrer Aussagekraft herabgestuft. Auch das

periphere Nervensystem spielt möglicherweise bei der Ätiopathologie der FM eine Rolle [88].

Neben körperlichen sind auch psychischen Faktoren wie psychosozialer Stress, affektiven Störungen, Krankheitsverarbeitung und Lernmechanismen in der Entstehung und Aufrechterhaltung der FM von Bedeutung [89].

Psychosozialer Stress in Form von belastenden Ereignissen in der Kindheit wurde in mehreren Studien erforscht. So zeigte sich in einer retrospektiven Erhebung, dass bei den FM-Patienten belastende Kindheitsereignisse am häufigsten vorkamen, im Vergleich zu anderen Patientengruppen. Zwar war die Prävalenz bei Patienten mit somatoformer Schmerzstörung ähnlich hoch, bei Patienten mit chronisch nozizeptivem Schmerzsyndrom jedoch wesentlich seltener [49]. Mc Beth et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Krankenhausaufenthalt in der Kindheit und dem späteren Auftreten von *Chronic widespread pain* nachweisen [64]. In einer Metaanalyse von Häuser et al. wurde in einer Studie mit 1.682 FM-Patienten eine Assoziation zwischen FM und körperlicher Misshandlung, auch in Form von sexuellem Missbrauch, welche sich in der Kindheit oder im Erwachsenenalter ereignet hatte, berichtet [41]

Außerdem scheinen **körperliche und psychosoziale Arbeitsplatzbelastungen** zu der Entstehung der FM beizutragen. In mehreren prospektiven Studien fanden sich Hinweise darauf, dass mechanische Arbeitsplatzbelastungen mit dem späteren Auftreten von *Chronic widespread pain* assoziiert sind [65, 39]. In der prospektiven Studie von Harkness et al. waren jedoch monotone Arbeit und geringe soziale Unterstützung die stärksten Prädiktoren für eine spätere Erkrankung [39]. In einer weiteren prospektiven Studie an 4791 Krankenhausangestellten wurde ein Zusammenhang zwischen Mobbing am Arbeitsplatz [Odds Ratio 4,1, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 2,0-9,6], hoher Arbeitsbelastung [Odds Ratio 2,1, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 1,2-3,9] und geringer Entscheidungsfreiheit [Odds Ratio: 2,1, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 1,1-4,0] und dem späteren Auftreten von einem FM gefunden [54].

Eine Vielzahl an Studien beschäftigt sich mit dem **Zusammenhang zwischen der FM und affektiven Störungen**. 69 % der FM-Patienten seien psychisch belastet [66]. Arnold et al. konnten in einer Studie mit FM-Patienten, Patienten mit rheumatoider Arthritis

und deren jeweiligen Verwandten zeigen, dass die FM mit den Komorbiditäten bipolare Störung [Odds Ratio 1,53, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 26-902], Major Depression [Odds Ratio: 2,7, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 1,2-6,0], Angststörung [Odds Ratio 6,7, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 2,3-20], Essstörung [Odds Ratio 2,4, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 0,36-17] und Substanzmissbrauch [Odds Ratio 3,3, 95% Konfidenzintervall (95%-KI): 1,1-10] assoziiert ist [5]. Auch posttraumatische Belastungsstörungen kommen bei FM-Patienten gehäuft vor. In einer Studie von Cohen et al. wiesen 57% der FM-Patienten Symptome einer PTSD auf [17]. Die Lebenszeitprävalenz einer Depression bei der FM liege bei 68% [29]. Mc Beth et al. fanden heraus, dass die Depression bei FM-Patienten häufiger auftritt als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und gesunden Kontrollen [66]. Eine mögliche Erklärung für diese Komorbidität ist, dass Schmerz und Depression teilweise über gleiche Bahnen und Neurotransmitter vermittelt werden [6]. Denkbar ist auch eine genetische Prädisposition von FM-Patienten für Depression, zumal auch bei Angehörigen von FM-Patienten Depressionen häufiger vorkommen [77]. Aus ätiopathologischer Sicht geht man davon aus, dass sich Schmerz und Depression gegenseitig verstärken [13]. Ob im zeitlichen Verlauf zunächst die Depression oder die FM vorliegt, scheint innerhalb des Patientenkollektivs uneinheitlich zu sein [40].

Zudem spielen **psychobiologische Lernmechanismen**, wie die klassische und operante Konditionierung, eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung. In einer prospektiven Studie an 140 FM-Patienten und 30 Kontrollpersonen untersuchten Thieme et al. das Schmerzverhalten während alltäglicher körperlicher Aktivität in Abhängigkeit von der Anwesenheit des Partners. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine positive Korrelation und Varianzaufklärung von 45% zwischen übermäßigem zuwendenden Partnerverhalten und Schmerzverhalten bzw. Schmerzwahrnehmung der Patienten besteht. Dies könnte durch eine positive Verstärkung im Sinne der operanten Konditionierung erklärt werden [98].

Die Studie von Thieme et al. liefert außerdem Ergebnisse zu der **Krankheitsverarbeitung** von FM-Patienten. Es wurde davon ausgegangen, dass die Mechanismen der Krankheitsverarbeitung bei den Patienten heterogen sind. Analog zu

11 weiteren Studien mit unterschiedlichen chronischen Schmerzerkrankungen fanden die Autoren durch Clusterung eines standardisierten Fragebogens, des Multidimensionalen Schmerzinventars [31] folgende psychosoziale Subgruppen: Dysfunktionale, interpersonell-beeinträchtigte und aktive Krankheitsverarbeitung. Die dysfunktionale Krankheitsverarbeitung ist durch hohes Schmerzempfinden, hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung und geringe Aktivität sowie übermäßig zuwendendes Partnerverhalten charakterisiert. Die interpersonell-beeinträchtigte Gruppe zeichnete sich durch geringes Schmerzempfinden, depressive Verstimmung und übermäßige Aktivität bei bestrafendem Partnerverhalten aus. Die Gruppe der aktiven Verarbeiter wies eine mittlere Schmerzintensität, schmerzbedingte Beeinträchtigung und Aktivität sowie selten psychische Auffälligkeiten auf [98]. Auch Giesecke et al. nahm eine Unterteilung in Subgruppen anhand der Parameter Stimmung, Kognition und „*Tenderness*“ vor und fand ebenfalls 3 Subgruppen, die denen von Turk (1998) ähnlich sind [35].

Die bisherigen ätiopathologischen Ansätze schließen das **biopsychosoziale Modell** ein. Demnach tragen biologische, psychische und soziale Faktoren zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Krankheiten bei [28]. Angewendet auf die FM können biologische und psychosoziale Stressoren bei entsprechender Veranlagung Reaktionen auslösen, die zu einer Entwicklung der FM-typischen Symptome führen [88].

1.3.1 Störung des autonomen Nervensystems

1.3.1.1 Komponenten der Stressantwort

Die Stressantwort des Menschen besteht hauptsächlich aus drei Komponenten: Dem Sympathikus und Parasympathikus, welche zusammen mit dem enterischen Nervensystem das autonome Nervensystem darstellen, sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse). Das sympathische Nervensystem innerviert u.a. Blutgefäße, Herz, Speichel- und Schweißdrüsen. Die Signalübertagung erfolgt hauptsächlich über den Transmitter Noradrenalin. Der Sympathikus wird durch Stressoren wie Orthostase oder sportlicher Betätigung aktiviert. Als Reaktion kommt es zur Vasokonstriktion und vermehrter Schweißsekretion. Daneben wird durch das sympathische Nervensystem die Ausschüttung von Katecholaminen, zu 80% Adrenalin, aus dem Nebennierenmark, gesteuert. Als adäquate Stressoren sind hierbei

Hypovolämie, Hypoglykämie, Schmerz und emotionale Belastung bekannt. Adrenalin führt zu einer vermehrten Kontraktion des Herzens, Bronchodilatation, vermehrter Muskeldurchblutung und Stimulierung des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS). Dagegen hat der Parasympathikus in vielerlei Hinsicht gegenteilige Effekte [74]. Seine Aktivierung zieht eine eher dämpfende Reaktion des Organismus nach sich. So sinken zum Beispiel Puls und Blutdruck [84]. Die Signalübertragung erfolgt durch Acetylcholin. Im Rahmen der Stressantwort wirken beide, Sympathikus und Parasympathikus, modulierend. Durch Minderung der parasympathischen Aktivität kann der Effekt des Sympathikus beispielsweise verstärkt werden. Die dritte Komponente der Stressantwort ist die HPA-Achse. Dabei wird durch die Freisetzung von CRH aus dem Hypothalamus die ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse gesteuert, welches wiederum die Freisetzung des Cortisols aus der Nebennierenrinde reguliert. Die Steuerung der HPA-Achse erfolgt durch negative Rückkopplung [74]. In dem vorherigen Abschnitt zu den verschiedenen ätiopathogenetischen Ansätzen habe ich bereits beschrieben, dass es Hinweise auf eine gestörte Funktion der HPA-Achse bei FM-Patienten gibt. Daneben scheint aber auch eine Störung der Funktion des autonomen Nervensystems eine bedeutende Rolle zu spielen. Dazu wurde in Studien, welche ich im Folgenden darstellen möchte, verschiedene Parameter des autonomen Nervensystems wie Puls, Blutdruck, Herzratenvariabilität, Hautleitwert sowie biochemische Marker unter Ruhe- oder Stressbedingungen gemessen.

1.3.1.2 Störung des autonomen Nervensystems bei der Fibromyalgie

Bou-Holaigah et al. haben bereits 1997 einen Kipptisch-Versuch in verschiedenen Abstufungen mit 20 FM-Patienten und 20 Gesunden durchgeführt. Nach 1:45 Minute und 70° Kipptischstellung fiel der Blutdruck bei 12 FM-Patienten um mindestens 25 mmHg, aber bei keinem der gesunden Probanden. Die FM-Patienten, die 10 Minuten in Kipptischstellung tolerieren konnten, erlebten eine Provokation beziehungsweise Verschlechterung ihrer Schmerzsymptomatik, während die gesunden Probanden asymptomatisch blieben [11]. Sollte also das autonome Nervensystem bei FM-Patienten dahingehend gestört sein, dass der Blutdruck unter bestimmten Belastungen nicht aufrecht erhalten werden kann, so könnte dies die Symptome Müdigkeit und Benommenheit erklären [12]. Im Gegensatz zu Bou-Holaigah et al. hat eine neuere

Studie von Kulshreshtha et al. keine gestörte autonome Reaktivität bei FM-Patienten im Vergleich zu Gesunden während orthostatischer Funktionstests, wie dem Schellong-Test, gezeigt [55].

Andere Studien untersuchten die Herzratenvariabilität als Parameter des autonomen Nervensystems. Sympathikus und Parasympathikus greifen über Signale an den Sinusknoten in die Regulation der Herzratenvariabilität ein [74]. Dabei lassen sich verschiedene Frequenzbereiche unterscheiden: Die HF („*high frequency*“) ist die Herzratenvariabilität im Bereich hoher Frequenzen und unterliegt laut früherer Studien der Regulation durch den Parasympathikus. Als LF („*low frequency*“) bezeichnet man die Herzratenvariabilität im Bereich niedriger Frequenzen. Sie wird laut früherer Autoren durch den Sympathikus gesteuert. LFHF ist der Quotient aus beiden und kann als Ausdruck der sympathovagalen Balance angesehen werden [18]. Alle Frequenzbereiche der Herzratenvariabilität werden durch die Barorezeptoren moduliert [80]. Auch in dieser Studie wurden die drei Komponenten der Herzratenvariabilität gemessen. Cohen et al. zeichneten bei 22 FM-Patienten und 22 Gesunden Ruhe-EKGs auf und verglichen Puls und HRV zwischen den beiden Gruppen. Bei den FM-Patienten war der Puls höher und die HRV insgesamt geringer als bei den Gesunden. Bei der HRV der FM-Patienten war aber der Anteil an LF höher und an HF geringer im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren nahmen deshalb an, dass bei den Patienten eine Überaktivität des Sympathikus und eine verminderte Parasympathikus-Aktivität vorlag [19]. Martinez-Lavin et al. berechneten in ihrer Studie 1998 die HRV bei FM-Patienten und Gesunden anhand von 24h-EKGs. Auch in dieser Studie war die HRV bei den Patienten insgesamt geringer als bei den gesunden Probanden. Zudem konnte eine gestörte zirkadiane Rhythmik gezeigt werden: Bei den Gesunden kam nachts im Vergleich zu tagsüber vermehrte HRV im HF-Bereich, also im Parasympathikus-gesteuerten Bereich, vor. Bei den FM-Patienten hingegen kamen auch nachts vor allem Herzratenvariabilitäten im LF-Bereich vor. Die Autoren schlussfolgerten eine Überaktivität des Sympathikus im 24h-Verlauf mit einer Hyporeaktivität, also einem Mangel an Anpassungsfähigkeit an die äußeren Gegebenheiten [63]. Eine mögliche Erklärung dafür wäre eine chronische Überstimulation der β -Rezeptoren, die zu einer Desensibilisierung und Herabregulierung der Rezeptoren führt [18]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die

HRV geschlechtsabhängig ist. Stein et al. fanden in ihrer Studie bei weiblichen Patienten eine geringere HRV als bei männlichen [92].

Weitere Studien zum autonomen Nervensystem fokussieren sich auf die Mikrozirkulation. Qiao et al. registrierten bei FM-Patienten eine höhere Zunahme der Hautleitfähigkeit und eine geringere Vasokonstriktion während akustischer Stimulation und während eines Eiswassertests [76]. Die Vasokonstriktion der Blutgefäße in der Haut wird durch den Sympathikus über Adrenorezeptoren vermittelt, die Sekretion der Schweißdrüsen durch die Freisetzung von Acetylcholin aus postganglionären Neuronen [83]. Deshalb interpretieren Qiao et al. das Ergebnis als erhöhte Aktivität des cholinergen und verminderte Aktivität des adrenergen Anteils des Sympathikus [76]. Zu anderen Ergebnissen kamen Bennett et al. bei ihrer Untersuchung zu Symptomen des Raynaud-Syndroms bei FM-Patienten. Bei 12 der 29 FM-Patienten fiel der Nielsen-Test positiv aus. Dabei handelt es sich um einen Test zur Raynaud-Diagnostik, bei dem eine fotoplethysmografische Messung nach Kälteexposition vorgenommen wird. Zudem hatten 11 Patienten erhöhte Level an thrombozytären α_2 -Rezeptoren. Die Autoren vermuteten deshalb, dass bei einer FM-Subgruppe eine Hochregulation der α_2 -Rezeptoren ursächlich für eine abnormale Kältereaktion ist [8]. Lapossy et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass kälteinduzierte Vasospasmen im Bereich des Nagelfalz bei FM-Patienten in einer höheren Rate vorkamen (38%) als bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (20%) und Gesunden (8%) [57].

Durch die Bestimmung biochemischer Marker wurde ebenfalls versucht, Informationen über das autonome Nervensystem bei FM zu gewinnen. Van Denderen et al. führte 1992 eine Studie an 10 FM-Patienten und 10 gesunden Kontrollpersonen durch. Dabei mussten sich die Probanden auf dem Fahrrad-Ergometer und mittels Steptest körperlich bis zur Erschöpfung belasten. Neben einer geringeren Herzrate konnten die Wissenschaftler auch eine geringere Plasmakonzentration an Cortisol und Noradrenalin bei den FM-Patienten im Vergleich zu den Gesunden feststellen. Sie gingen daher von einer gestörten Reaktivität des Sympathikus und einer gestörten HPA-Achse aus [100]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Adler et al. Sie erzeugten in ihrer Studie eine körperliche Belastungssituation, indem sie eine hypoglykämische Stoffwechsellaage herbeiführten. Bei den FM-Patienten zeigte sich daraufhin eine um

30% geringere Ausschüttung von ACTH und Noradrenalin im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die Baselinewerte von ACTH und Kortisol-Werte im 24h-Urin waren bei den FM-Patienten jedoch im Normbereich [2]. Auch Yunus et al. fanden in Ruhe keinen Unterschied zwischen Patienten und Gesunden bezüglich der im Urin gemessenen Katecholamine [108]. Crofford et al. registrierten eine verminderte Cortisol-Ausschüttung nach CRH-Injektion bei FM-Patienten im Vergleich zu Gesunden und deuteten dies als NNR-Hyporeaktivität. Zudem fanden sie geringere Neuropeptid Y-Plasmalevel bei den FM-Patienten im Vergleich zu der gesunden Gruppe [20]. Neuropeptid Y ist ein Transmitter, welcher im peripheren vegetativen Nervensystem häufig kolokalisiert mit Noradrenalin auftritt [84]. Das verminderte Neuropeptid Y-Level könnte eventuell auf eine Hypofunktion der Sympathikus-Stressachse hindeuten. Es könnte aber auch durch seinen modulierenden Effekt auf die HPA-Achse pathologisch bedeutsam sein [74]. Bei der Studie von Thieme et al. an 90 FM-Patienten und 30 gesunden Kontrollpersonen konnten bei den Patienten erhöhte autonome Parameter wie Blutdruck, Puls und Hautleitwert in Relaxations- und Stressphasen gezeigt werden. Als Stressoren wurden Kopfrechnen und die Diskussion eines sozialen Konfliktes eingesetzt [100]. Zudem untersuchten Thieme und Kollegen während des dargestellten Studiendesigns bei 30 FM-Patienten und 30 Gesunden die biochemischen Marker ACTH, Kortisol, Somatostatin sowie die Schilddrüsenhormone T3 und T4. Bei den FM-Patienten zeigte sich unter Stressbedingung eine übermäßige ACTH-Produktion bei reduzierter Kortisolproduktion im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Zudem waren Somatostatin und die Schilddrüsenhormone bei den Patienten geringer. Darüber hinaus konnten endokrine Variablen als Prädiktoren der autonomen Hyporeaktion identifiziert werden [96].

1.3.1.3 Autonome Reaktionsstereotypie

Lacey und Lacey postulierten 1958 eine autonome Reaktionsstereotypie. Bei 42 gesunden Frauen wurden die autonomen Parameter Blutdruck, Puls, Herzratenvariabilität und Hautleitwert während mentalem Stress und schmerzhafter Stimulation sowie Erholungsphasen zwischen den Belastungssituationen gemessen. Der Schmerz wurde durch einen Kaltwassertest herbeigeführt. Mentaler Stress wurde durch Kopfrechnen und einen Wortflüssigkeitstest erzeugt. Sie konnten zeigen, dass die Probanden mit einem spezifischen autonomen Reaktionsmuster auf die Stressoren

reagieren und sich dieses Muster durch unterschiedliche Stressoren reproduzieren lässt [56]. Basierend auf der Annahme eines spezifischen autonomen Reaktionsmusters und der Studie von Thieme und Turk 2005 wurden in der hier zu berichtenden Studie ebenfalls die autonomen Variablen Blutdruck, Puls, Herzratenvariabilität und Hautleitwert gemessen. Darüber hinaus werden noch die Variablen Baroreflexsensitivität und EMG abgeleitet, welche im folgenden Abschnitt beschrieben werden. Die Untersuchung wird während physischer Belastung durch Druckschmerz, mentaler Belastung durch Kopfrechnen sowie Entspannungsphasen durchgeführt [100].

1.3.2 Baroreflexsensitivität

Barorezeptoren sind vor allem dafür bekannt, dass sie als Messfühler im Regelkreislauf des mittleren arteriellen Blutdrucks dienen. Sie befinden sich in der Wand der großen thorakalen und zervikalen Arterien, insbesondere im Aortenbogen und Karotissinus, sowie im Herzen. Ihre Erregung erfolgt durch Dehnungsreize. Sie können Informationen über den absoluten mittleren arteriellen Druck, die Größe der Druckamplitude, die Steilheit des Druckanstiegs sowie die Herzfrequenz registrieren und an das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata weiterleiten. Steigt also der mittlere arterielle Blutdruck, werden die Rezeptoren gedehnt. Sie projizieren daraufhin zum Nucleus tractus solitarii, wo sich die erste Synapse im Barorezeptorreflex befindet. Die Neurone des Nucleus tractus solitarii hemmen über Interneurone sympathische Prämotorneurone in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata und erregen präganglionäre parasympathische Neurone im Nucleus ambiguus. Zusätzlich unterliegen alle Neurone des Barorezeptorreflexes der Regulation durch Hirnstamm, Hypothalamus und limbischen System. Bei steigendem Druck wird also die Aktivität des Sympathikus gehemmt und des Parasympathikus vermehrt. So kommt es gegenregulatorisch zu einer Abnahme der Herzfrequenz und Kontraktilität des Herzens sowie zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und Volumenzunahme in den Kapazitätsgefäßen, sodass der Blutdruck konstant gehalten werden kann [84].

Neben kardiovaskulären Effekten hat die Barorezeptor-Aktivierung aber noch weitere generell „dämpfende“ Effekte. So führt sie zu einer Reflexabschwächung, verminderter

kortikaler Erregbarkeit, geringerem Arousal und begünstigt Schlaf. Zudem hemmt sie das Schmerzempfinden [78].

Der antinozizeptive Effekt der Barorezeptor-Aktivierung wurde in Studien durch experimentelle Stimulierung oder das Vorliegen erhöhter Blutdruckwerte abgebildet. So untersuchten Zamir und Shuber 1980 die Schmerz- und Wahrnehmungsschwelle bei 55 männlichen Probanden mit unterschiedlichen Blutdruckwerten während elektrischer Zahnpulpa-Stimulation. Dabei waren erhöhte Blutdruckwerte, insbesondere erhöhte systolische Blutdruckwerte, mit höheren Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen assoziiert [78]. Auch Elbert et al. und Bruehl et al. konnten in ihren Versuchen einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und geringerer Schmerzwahrnehmung zeigen [78, 14]. Dworkin et al konnten im Tierexperiment zeigen, dass Ratten mit einer intakten Barorezeptorfunktion nach experimenteller Blutdruckerhöhung ein vermindertes Schmerzverhalten zeigten. Ratten, bei denen die afferenten Nervenbahnen der Barorezeptoren in Carotiden und Aorta chirurgisch durchtrennt waren, zeigten bei experimentell erhöhtem Blutdruck hingegen eine leichte Zunahme von Schmerzverhalten [24]. Duschek et al. haben bei 60 normotensiven Probanden Schmerz durch einen Kaltwassertest erzeugt und einen inversen Zusammenhang von Höhe der BRS und Schmerzempfinden festgestellt [23].

Eine vermehrte Barorezeptor-Aktivierung, sei es durch erhöhten Blutdruck oder mechanische Stimulation, scheint also zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung zu führen. Physiologisch lässt sich dieser Zusammenhang dadurch erklären, dass der Nucleus tractus solitarii nicht nur Einfluss auf die Blutdruckregulation hat, sondern auch an der spinalen und supraspinalen Schmerzhemmung beteiligt ist [14].

Dieser Mechanismus scheint bei chronischen Schmerzpatienten aber gestört zu sein. So gehe beispielsweise bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen die Aktivierung der Barorezeptoren mit einer erhöhten, statt mit einer verminderten Schmerzintensität einher [14]. Eine mögliche Erklärung wäre, dass chronische Schmerzen mit Stress assoziiert sind und Stress die BRS vermindert. Eine Verminderung der BRS konnte zum Beispiel im Tierexperiment durch chronischen und bei Menschen durch akuten Stress hervorgerufen werden [14]. Bei Stress kommt es vermutlich via Kortex und Amygdala zu einer Aktivierung der hypothalamischen

paraventriculären Nuclei. Diese projizieren zum Nucleus tractus solitarii und inhibieren darüber die Barorezeptoren, sodass die Sympathikus-Aktivität nicht gehemmt wird. So kann der Blutdruck bei chronischem Stress kontinuierlich erhöht sein. Der Organismus passt sich maladaptiv an eine Stresssituation durch Erhöhung des Sympathikotonus an, jedoch mit der Folge einer verminderten BRS [21], da die Barorezeptoren nur auf Veränderung des Blutdrucks reagieren. Die ausbleibende Signalweiterleitung führt zu einer unzureichenden Aktivierung des NTS und damit zur Regulationsstörung von Blutdruck, Schmerz, Schlaf, Angst, Katecholaminen und Blutzucker.

1.3.3 Muskelspannung

Eine Reihe von Studien hat untersucht, ob Veränderungen der Muskelspannung bei FM-Patienten vorliegen und kam dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zidar et al. fanden keine EMG-Unterschiede zwischen FM-Patienten und Gesunden. Auch in den von Patienten als schmerzhaft wahrgenommenen Körperregionen wurden keine erhöhten EMG-Werte aufgezeichnet [109]. Elert et al. fanden auch während körperlicher Belastung keine EMG-Unterschiede zwischen FM-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Allerdings wurde bei den Patienten auch in den Pausen zwischen der körperlichen Belastung eine erhöhte Muskelspannung gemessen, während diese bei den Gesunden nachließ [27]. Svebuk et al. konnten keine EMG-Unterschiede zwischen FM-Patienten und gesunden Probanden während perzeptuell-motorischer Videoaufgaben nachweisen [93]. Bansevicius et al. erhoben EMG-Werte und Schmerz bei 15 FM-Patienten und 15 gesunden Kontrollen im Bereich des M. frontalis, M. temporalis, M. trapezius und M. splenius capitis während mentaler Belastung. Die Patienten gaben in allen genannten Regionen Schmerzen an. Eine erhöhte EMG-Aktivität wurde aber nur im Bereich des M. trapezius gemessen. Die Autoren verstanden diese als Teil der generellen Stressantwort [7].

Im Gegensatz zu den vorher genannten Studien fanden Elam et al. eine geringere sympathische N. peroneus-Aktivität bei FM-Patienten während isometrischer Übungen [26]. Graven-Nielsen et al. erzeugten bei gesunden Probanden experimentellen Muskelschmerz durch Injektion von hypertoner Salzlösung in den Muskel. Der experimentell erzeugte Schmerz führte während dynamischer Kontraktion zu einer Abnahme des EMG-Wertes im agonistischen und Zunahme des EMG-Wertes im

antagonistischen Muskel, was als eine Art Schutzmechanismus angesehen werden könne [37]. Thieme et al. stellten geringere EMG-Werte bei FM-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen während Entspannungs- und Stressphasen fest [100].

Tierstudien mit Mäusen (Wildtyp), die Schmerzen entsprechend einem Fibromyalgiemodell entwickelten [69] konnten zeigen, dass Kältestress und psychologischer Stress (soziale Isolation) zur Entwicklung von erhöhter Schmerzsensitivität und Schmerzverhalten führten. Weiterführende Studien [10, 70] die das FM-Mausmodell nutzten, zeigten folgende Veränderungen in der Muskulatur: Es fanden sich morphologische Veränderungen in der Muskulatur bei den Mäusen männlichen Geschlechts [10] sowie dysfunktionale Mitochondrien, ein autophagischer Prozess (MAP1LC3B, BECN1) und metabolische Veränderungen in beiden Geschlechtern [70].

1.4 Klinik

Neben chronischen Schmerzen ist noch eine Vielzahl weiterer Symptome charakteristisch für die FM. 2006 hat eine Befragung der Mitglieder der Deutschen Fibromyalgievereinigung zu den Kernsymptomen der FM ergeben, dass folgende Symptome am häufigsten genannt wurden:

- Muskelschmerzen wechselnder Lokalisationen (99,7%)
- Rückenschmerzen (99,6%)
- Müdigkeit (99,1%)
- Gelenkschmerzen wechselnder Lokalisationen (98,7%)
- Gefühl, schlecht geschlafen zu haben (98,1%)
- Morgensteifigkeit (97,6%)
- Zerschlagenheit am Morgen (97,6%)

Zudem wurden von den Befragten Konzentrations- (97,0%) und Antriebsschwäche (97,0%), geringe Leistungsfähigkeit (96,7%), Vergesslichkeit (96,5%) und Reizbarkeit (95,9%) angegeben. 90,7% nannten Schwellung von Händen, Füßen und Gesicht. 89,3%

gaben an, schon bei bloßer Berührung der Haut, Schmerzen zu empfinden. Auch pseudoneurologische Symptome wie Schwindelgefühl (92,4%), Kopfschmerzen (91,5%), Seh- (89,9%) und Koordinationsstörungen (85,8%), Dysästhesien der Hände (89,5%), Kribbeln der Beine (83,3%), flüchtige Gesichtsausfälle (49,8%) und Tremor (60,9%) können bei der FM auftreten. Außerdem kommen Mundtrockenheit (88,5%), trockene (88,5%), brennende (86,4%) Augen, vermehrtes Schwitzen (80,2%) oder erhöhtes Kältegefühl (81,6%) vermehrt vor. Des Weiteren können sexuelle Funktionsstörungen wie Potenzstörungen bei Männern (47,1%) oder Lubrikationsstörungen bei Frauen (81,1%) sowie eine verminderte Libido (88,4%) auftreten. Frauen leiden zudem gehäuft unter Dysmenorrhoe (54,6%) und verlängerter Regelblutung (45,4%). Einige der befragten Patienten hatten außerdem das Gefühl, ihr Herzschlag sei unregelmäßig (77,4%) und sie beklagten Brustschmerzen (79,0%) sowie Druck- und Engegefühl in der Herzgegend (76,3%). Auch Übelkeit (73,3%), Obstipation (71,6%) oder Diarrhoe (76,4%) wurden angegeben. Psychische Störungen wie Angstgefühle (87,1%), Depression (86,4%) oder Panikattacken (68,8%) wurden ebenfalls häufig genannt [43].

1.5 Diagnostik

Wie bei der Definition der Fibromyalgie bereits erwähnt, beschränkten sich die ACR-Kriterien von 1990 auf die tender point Untersuchung. Sie gerieten aber aufgrund mangelnder Objektivität, Reliabilität sowie Validität in die Kritik. Zudem berücksichtigten sie die zahlreichen weiteren Symptome, die bei der FM neben *CWP* vorkommen können, nicht. Die modifizierten ACR-Kriterien von 2010 lassen die Diagnose Fibromyalgie zu, wenn der regionale Schmerzindex ≥ 7 und der Symptomschwerescore ≥ 5 ist oder, wenn der regionale Schmerzindex 3-6 und der Symptomschwerescore ≥ 9 Punkte beträgt. Die Symptome müssen seit mindestens drei Monaten bestehen. Bei dem regionalen Schmerzindex können maximal 19 Schmerzorte auf der regionalen Schmerzskala ausgewählt werden. Bei dem Symptomschwerescore erfasst der Arzt die Ausprägung von Müdigkeit, nichterholsamen Schlaf und kognitiven Problemen (jeweils 0 = nicht vorhanden bis 3 = extrem ausgeprägt) und ob weitere somatische Symptome wie Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Depression vorliegen (von 0 = nicht vorhanden bis 3 = eine

Vielzahl von Symptomen vorhanden) vorliegen. Der Symptomschwerescore kann maximal 12 Punkte betragen. Da rein rechnerisch die Diagnose FM auch bei dem Vorliegen lediglich regionaler Schmerzen, bei entsprechend hohem Symptomschwerescore, gestellt werden könnte, empfiehlt die aktuelle AWMF-Leitlinie die unter 1.1 dargestellten abgewandelte Diagnosekriterien. Darüber hinaus wird statt der ärztlichen Einschätzung der körperlichen Symptombelastung eine Selbsteinschätzung des Patienten mittels Fragebogen vorgeschlagen. Bei der Erstdiagnose empfiehlt die Leitlinie, die Schmerzlokalisationen durch Ausfüllen einer Schmerzskizze oder einer regionalen Schmerzskala zu erfassen. Außerdem sollte die Anamneseerhebung Fragen nach weiteren Kernsymptomen wie Müdigkeit und Medikamenteneinnahme mit einschließen. Es wird zu einer kompletten körperlichen Untersuchung, inklusive dermatologischer, neurologischer und orthopädischer Untersuchung, geraten. In der Labordiagnostik sollten BSG, CRP, kleines Blutbild, CK, Kalzium und TSH bestimmt werden, um Differentialdiagnosen ausschließen zu können. Nur wenn der Verdacht auf eine mögliche Differentialdiagnose beziehungsweise weitere somatische Erkrankung besteht, wird zu weiterführender apparativer Diagnostik geraten [3]. Die AWMF-Leitlinie stimmt mit anderen internationalen Leitlinien, wie der kanadischen und israelischen, darin überein, dass die FM eine klinische Diagnose ist, die durch ein typisches Symptommuster in der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und dem Ausschluss anderer Erkrankungen durch Laborwerte diagnostiziert werden kann [29]. Zusätzlich wird von der AWMF-Leitlinie ein Screening auf Angststörungen und Depressionen empfohlen, da diese häufig Komorbiditäten sind. Ergeben sich entsprechende Hinweise, wird eine Überweisung zum Fachpsychotherapeuten angeraten. Bei dem Leitsymptom chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen kommen aus dem internistischen Bereich entzündlich rheumatische Erkrankungen, chronische Hepatitis C, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Zöliakie, Osteoporose, Hyper-/Hypothyreose, Hyper-/Hypoparathyreoidismus und Vitamin D-Mangel in Betracht. Neurologisch sollten Myotonien, Myalgien und Myopathien ausgeschlossen werden. Letztere können auch durch Medikamente verursacht werden, auf die in der Anamneseerhebung ein besonderes Augenmerk gerichtet werden sollte [3].

1.6 Therapie

Die Therapie der Fibromyalgie umfasst mehrere Ansätze. Zunächst sei nach Diagnosestellung die Aufklärung und Edukation des Patienten bezüglich der Erkrankung wichtig, wodurch dem Patienten der Umgang mit der Krankheit erleichtert und die Bereitschaft, an Therapien teilzunehmen, erhöht werden könne [45]. Außerdem wird der Einsatz eines multimodalen Therapiekonzeptes, bestehend aus einer körperlich aktivierenden Therapie und einem psychologischen Verfahren, empfohlen. So hat sich beispielsweise die Kombination aus Entspannungsverfahren oder kognitiver bzw. operanter Verhaltenstherapie mit aerobem Training als wirksam erwiesen. Zudem wird der Einsatz von Psychotherapie bei maladaptiver Krankheitsbewältigung, wenn Alltagsstress bzw. interpersonelle Probleme die Symptome aggravieren und bei komorbider psychischer Störung empfohlen. In der aktuellen Leitlinie ist der Empfehlungsgrad für Biofeedback und Hypnose als Monotherapie offen [3]. Dagegen wurde für die kognitive Verhaltenstherapie eine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen: Kognitive Verhaltenstherapie soll eingesetzt werden: EL 1a, starke Empfehlung, starker Konsens [47].

Bei den physikalischen Verfahren besteht eine starke Empfehlung für Ausdauertraining, Krafttraining und Funktionstraining, wie zum Beispiel Trocken- oder Wassergymnastik [3]. Durch sportliche Betätigung können Schlaf, Schmerz sowie die Funktionsfähigkeit verbessert werden [45]. Auch Thermalbäder werden empfohlen. Der therapeutische Einsatz von Dehnungs- und Flexibilitätstraining könne erwogen werden [3].

Aus dem Bereich der komplementären Therapie hat sich die meditative Bewegungstherapie, zum Beispiel Tai-Chi, Qi-Gong oder Yoga, als wirksam erwiesen. Für den Einsatz von Akupunktur besteht eine offene Empfehlung.

Der Einsatz von Medikamenten sollte bei Bedarf nur zeitlich befristet erfolgen. So wird empfohlen, Amitriptylin zur Schmerztherapie einzusetzen. Wenn dies sich als nicht wirksam erweist oder nicht vertragen wird, kann alternativ der off-label-use von Duloxetin oder Pregabalin erwogen werden. Duloxetin kann auch bei komorbider depressiver Störung oder generalisierter Angststörung verordnet werden. Besteht eine

depressive Störung, haben sich auch die Serotoninwiederaufnahmehemmer Fluoxetin und Paroxetin als wirksam erwiesen [3].

Zusammenfassend wird als Standardtherapie für die Fibromyalgie kognitive/operante Verhaltenstherapie in Kombination mit aerobem Ausdauertraining und ggf. Amitriptylin empfohlen.

2. Fragestellung

Die Fibromyalgie ist ein relativ häufiges Krankheitsbild. Weltweit sind ca. 2-8% der Bevölkerung betroffen [16]. Trotz intensiver Forschung sind ursächliche und aufrechterhaltende Faktoren der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, gibt es Hinweise auf eine Störung des autonomen Nervensystems im Sinne einer Hyporeaktivität. In den bisherigen Studien wurden zumeist einzelne Parameter des autonomen Nervensystems wie Blutdruck [11], Herzratenvariabilität [19, 63], Hautleitwert [76] und Puls [100, 18] gemessen. Um die Reaktivität des autonomen Nervensystems zu untersuchen, wurden körperliche Stressoren wie Orthostase [11, 55], Eiswassertest [76] oder Hypoglykämie [2] eingesetzt. Diese Stressoren besitzen für die FM-Patienten aber kaum Alltagsrelevanz. Um einen möglichst natürlichen Stressor einzusetzen, wurde in dieser Arbeit, meines Wissens nach erstmalig, Druckschmerz am M. trapezius mittels eines über Luft induzierten mechanischen Druckes eingesetzt. Dieser soll den FM-typischen Druckschmerz imitieren. Neben körperlichem kann auch mentaler Stress im Alltag eine Rolle spielen, zum Beispiel im Berufsleben. Übereinstimmend mit vorherigen Studien [56, 100, 81] wurde deshalb in dieser Arbeit in einer weiteren Belastungsphase mentaler Stress durch Kopfrechnen induziert. Andere Studien deuten darauf hin, dass die BRS bei FM-Patienten reduziert ist und dies zu einer gestörten Schmerzmodulation führen könnte [71, 97, 80]. Die Studienlage zu einer Veränderung der Muskelspannung bei FM-Patienten ist uneinheitlich [109, 27, 93, 7, 26, 37, 100].

Um, wie in vorherigen Studien, nicht nur psychophysiologische Einzelreaktionen zu messen, sondern ein Reaktionsmuster zu erheben, wurden in Anlehnung an eine vorherige Studie von Thieme und Turk die psychophysiologischen Parameter Blutdruck, Puls, EMG, Schmerz und Stress in Entspannungs- und Belastungsphasen bei

FM-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe gemessen [100]. Zusätzlich wurden die Parameter Herzratenvariabilität und BRS abgeleitet [97].

2.1. Generelle Fragestellung

Wie unterscheiden sich die psychophysiologischen Reaktionen zwischen FM-Patienten und gesunden Kontrollprobanden während Entspannungs- und mentaler bzw. körperlicher Belastungsphasen?

2.2. Spezielle Fragestellungen

Im Einzelnen kann diese generelle Fragestellung untergliedert werden in die folgenden speziellen Fragestellungen:

- Wie unterscheidet sich das subjektive Stress- und Schmerzempfinden von FM-Patienten und Gesunden während der Untersuchungsphasen?
- Unterscheiden sich die FM-Patienten von den gesunden Probanden hinsichtlich der autonomen Variablen systolische und diastolischer Blutdruck, Puls, Hautleitfähigkeit, Atmung und Herzratenvariabilität?
- Unterscheidet sich die Muskelspannung zwischen der Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe während der Untersuchungsphasen?
- Unterscheidet sich die BRS bei FM-Patienten und Gesunden?

Neben Unterschieden zwischen den Gruppen, möchte ich auch Unterschiede innerhalb der Gruppe der Patienten beziehungsweise Gesunden in Abhängigkeit von den Untersuchungsphasen berechnen. Dabei ist insbesondere interessant, ob, wie in vorherigen Studien, eine Hyporeaktivität des autonomen Nervensystems bei den FM-Patienten gezeigt werden kann. Es ergeben sich somit die Fragestellungen:

- Wie verändern sich die psychophysiologischen Parameter von FM-Patienten und Gesunden in Abhängigkeit von Entspannungs- und Belastungsphasen?
- Zeigen die FM-Patienten gegenüber den gesunden Studienteilnehmern eine verminderte Herzratenvariabilität auf körperlichen oder mentalen Stress?

3. Stichprobe und Methoden

3.1. Studienteilnehmer

3.1.1. Rekrutierung

Die Rekrutierung der FM-Patienten erfolgte durch internistisch-rheumatologische Praxen. Die gesunden Personen stammten aus dem Bekanntenkreis der Patienten. Die Studie wurde von einer Ethikkommission bewilligt. Die Patienten wurden über den Studienablauf aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium für die FM-Patienten war, dass sie die ACR-Kriterien für FM von 1990 / 2010 erfüllen [43]. Ausschlusskriterien waren: Eine entzündliche Ursache des Schmerzes, neurologische Komplikationen, Schwangerschaft, begleitende schwere Krankheit, Einnahme von Muskelrelaxantien oder Opioiden, Vorliegen einer höherwertigen psychiatrischen Störung und ein Mangel an Sprachkenntnis.

3.1.3 Stichprobencharakteristik

Demographische und klinische Daten der FM-Patienten und gesunden Kontrollen						
	FM (N=29)			HC (N=34)		
	M	SD	Wertebereich	M	SD	Wertebereich
Alter (in Jahren)	55,2	4,9	47 – 62	53,8	6,9	44 - 66
Krankheitsdauer (in Jahren)	22	3,2	3 - 26	0	0,00	0
Anzahl der Schmerzonen	16	4,21	9 - 20	0	0,00	0
Anzahl der tender points	14	3.07	9 - 18	1,85	1,95	0 - 5
Schmerzstärke tender points	3,42	1,49	0.61 – 5.61	0,20	0,19	0,00 – 0,56
Antidepressiva (Tbl./Tag)	3,52	2.07	0 - 8	0	0	0

	N	N(%)	-	N	N(%)	-
Berufstätigkeit						
In Arbeit	14	48,30		24	70,58	
Ohne Arbeit	9	31,00		7	20,58	
Erwerbsunfähig- keitsrente	1	3,45		0	0,00	
Altersrente	4	13,80		2	5,89	
Studium	1	3,45		1	2,95	

FM = Fibromyalgie Patienten, HC (= *healthy controls*) = Gesunde Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Wertebereich = Minimum – Maximum, N = Absolute Häufigkeit, N(%) = Prozentuale Häufigkeit

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Klinische und psychologische Untersuchung

Die klinische Untersuchung wurde von einem Rheumatologen durchgeführt. Sie beinhaltete eine Blutentnahme zur Bestimmung von Rheumafaktor, Antinukleären Antikörpern (ANAs) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Außerdem wurde eine Untersuchung der tender points sowohl bei den FM-Patienten als auch bei den gesunden Personen durchgeführt.

Bei der psychologischen Beurteilung wurden Anamnese und ein strukturiertes Interview erhoben.

3.2.2 Untersuchungsphasen

Die psychophysiologische Untersuchung wurde von Frau Prof. Thieme und ihren wissenschaftlichen Mitarbeitern durchgeführt. Die Teilnehmer wurden gebeten, 5 Tage vor der Datenerhebung keine Analgetika oder Antidepressiva mehr einzunehmen. Die Messung der psychophysiologischen Daten erfolgte nach einem 90-minütigen Protokoll. Zunächst war eine dreißigminütige Adaptationsphase vorgesehen. Dann durchliefen die Teilnehmer 6 Phasen à 5 Minuten, die einen Wechsel aus Entspannungs- und Belastungsphasen darstellten:

Baseline – Entspannung1 – Rechnen – Entspannung2 – Druckschmerz – Entspannung3.

Rechnen und Druckschmerz stellten dabei die beiden Belastungsphasen dar, die randomisiert angewendet wurden.

1.) Adaptationsphase: Während der halbstündigen Adaptationsphase sitzt der Proband ruhig und mit offenen Augen auf einem Stuhl.

2.) Baseline: Die fünfminütige Baseline beginnt, nachdem der Patient an die Messgeräte angeschlossen ist und die psychophysiologischen Parameter abgeleitet werden können. Der Proband sitzt dabei ruhig und mit offenen Augen auf einem Stuhl. Er wird gebeten, sich so wenig wie möglich zu bewegen.

3.) Entspannung: Während der drei Entspannungsphasen hat der Proband die Augen geschlossen. Ihm wird durch Kopfhörer ruhige Musik vorgespielt.

4.) Rechnen: Der Proband wird gebeten, zehn einstellige Zahlen, die auf einem Monitor erscheinen, zu addieren. Als zusätzlichen Stressor wird ihm ein 60 dB lautes Rauschen über Kopfhörer dargeboten. Außerdem wird ihm zu 30% eine Fehlerrückmeldung gegeben, unabhängig von der Korrektheit der Antwort.

5.) Schmerz: Es wird aerodynamisch ein Druckschmerz auf den linken M. trapezius induziert, der den Fibromyalgie-typischen Schmerz imitieren soll.

3.2.3 Peripherphysiologische Variablen

Während der Untersuchung sitzt der Proband auf einem Stuhl. Die Anweisungen erhält er über einen Video Bildschirm, der sich vor dem Stuhl befindet. In einiger Entfernung hinter dem Probanden sitzt der Versuchsleiter und beobachtet die Datenaufzeichnung und den Ablauf. Eine Videokamera ist während der Datenregistrierung eingeschaltet, um den Untersuchungsablauf aufzuzeichnen.

Während der Untersuchungsphasen werden folgende peripher-physiologische Variablen abgeleitet: Elektromyogramm, Blutdruck, Herzfrequenz, Elektrokardiogramm zur Erfassung der Herzratenvariabilität, Baroreflexsensitivität und Hautleitwert. Außerdem werden die Probanden im Anschluss an jede Phase gebeten, die empfundene Intensität an Schmerz und Stress zu bewerten.

Elektromyogramm (EMG): Mittels EMG soll die Muskelspannung abgeschätzt werden. Dazu werden Elektroden an den linken Anteil des M. trapezius angebracht [29]. Die registrierten Signale werden dann über ein EMG-Kabel zu dem Biofeedbackgerät (MEDAT 6020 B der Firma Coulbourn Instruments) weitergeleitet. Die EMG-Rohdaten werden um den Faktor 100.000 vergrößert. Alle 70 ms wird ein Myointegralwert bestimmt. Zum Ausschluss von Artefakten wird sowohl vor als auch nach Bildung des Wertes ein Filter verwendet: Zunächst ein Passfilter mit 25 – 1000 Hz, dann ein Filter mit 15 Hz.

Blutdruck: Zur Messung von Systole und Diastole wird eine photoplethysmographische Manschette an den Mittelfinger der linken Hand angebracht. Die Messgenauigkeit dieser Methode beträgt $\pm 2 \text{ mmHg} \pm 0,25 \text{ kPa}$. Dabei wird von einem Messgerät Licht in das Gewebe eingestrahlt und die vom Gewebe abgegebene Lichtintensität gemessen. Betrachtet man die Lichtabsorption durch Erythrozyten, so können durch die pulssynchrone Veränderung des intravasalen Volumens Rückschlüsse auf Puls und Blutdruck gezogen werden [1]. Ein OHMEDA Finapress NIBP Blutdruckmessgerät (Finapress Pro) zeichnet die Werte pro Sekunde in zehnminütigen Intervallen mit jeweils 10 Sekunden Unterbrechung für die Kallibrierung auf. Anschließend werden die Werte an den PC gesendet und dort um 15 mmHg korrigiert, da der Blutdruck unterhalb der Herzebene gemessen wurde.

Herzfrequenz (HR): Die Herzfrequenz wird ebenfalls photoplethysmografisch gemessen. Hierfür wird ein Multi-Miniatursensor am linken Mittelfinger angebracht und die Pulssignale an das Finapress Pro-Gerät gesendet. Die Werte ergeben eine Pulskurve, deren *peaks* automatisch registriert werden. Daraus ergibt sich die Herzfrequenz in *beats per minutes (bpm)*.

Hautleitwert (SCL = skin conductance level): Zur Messung der elektrodermalen Aktivität wird ein Multi-Miniatursensor und die Groundelektrode mit einer Fläche von $50,3 \text{ mm}^2$ an die Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand geheftet. Die Aufzeichnung erfolgt durch das Coulbourngerät. Der Messstrom beträgt $4 \mu\text{A}$. Der Hautleitwert wird durch das autonome Nervensystem beeinflusst. Bei Stress kann zum Beispiel die Hautleitfähigkeit ansteigen [85].

Herzratenvariabilität (HRV): Die Herzratenvariabilität wird anhand des EKGs und der Blutdruckmessung analysiert [9]. Bei meinen Berechnungen berücksichtige ich Parameter unterschiedlicher HRV-Frequenz-Bereiche, welche bereits in der Einleitung erwähnt wurden. Die LF ist die HRV im Bereich niedriger Frequenzen (0,005-0,15 Hz). Als HF wird die Herzratenvariabilität von 0,15-0,4 Hz bezeichnet, also die Herzratenvariabilität im Bereich hoher Frequenzen. Schließlich wird LFHF, der Quotient aus beiden, als Ausdruck für die sympathovagale Balance berechnet.

Stress und Schmerz bewertet der Proband am Ende jeder Phase auf einer visuellen Analogskala. Die Endpunkte für Stress sind dabei „gar nicht gestresst“ bis „sehr gestresst“. Das Ausmaß an Schmerz kann von „kein Schmerz“ bis „sehr intensiver Schmerz“ reichen. Die Bewertungen auf der visuellen Analogskala werden anschließend in eine numerische Ratingskala, welche von 0-100 reicht, übertragen.

Baroreflexsensitivität (BRS): Die Baroreflexsensitivität wird aus dem Verhältnis von Blutdruck zur Herzfrequenz errechnet [103]. Wir verwendeten die Spektralmethode, in der die BRS über die Fourier Transformation (FT) berechnet wird. Dabei werden die Datenreihen des systolischen Blutdrucks (SBD) und der Herzrate mittels Fast Fourier Transformation in ihre spektralen Anteile zerlegt. Aus den Fourier Spektren werden anschließend die spektrale Leistungsdichte (PSD_{SBD} und PSD_{HR}) und das Kohärenz-Spektrum berechnet. Ausgehend vom Kohärenzspektrum werden die Frequenzbereiche identifiziert, die eine Kohärenz von mindestens 0,5 aufweisen. In diesen Bereichen von Low Frequency (LF) und High Frequency (HF) zeigen beide Spektren eine ausreichende lineare Abhängigkeit, somit werden diese für die Berechnung der BRS-Werte herangezogen. BRS_{LF} bzw. BRS_{HF} berechnen sich abschließend aus den Power-Spektren. Die Unterteilung in LF und HF bezieht sich auf die Einteilung der Spektren in verschiedene Frequenzbereiche. Jedes dieser Frequenzbänder bildet verschiedene autonome Vorgänge ab. So dominiert zum Beispiel im HF - Band (0,15 – 0,40 Hz) die Modulation des Parasympathikus durch die Atmung. D.h. dort werden Atemfrequenzen abgebildet. Im LF - Band (0,04 – 0,15 Hz) hingegen spiegelt sich der Einfluss von Parasympathikus und Sympathikus wieder. Dieses Band wird auch von sog. Mayer-Waves [14] dominiert. Mayer-Waves sind Oszillationen im Blutdruck bei ≈ 0.1 Hz. Diese Blutdruck-Oszillationen zeichnen sich

wiederum auch in den EKG-Daten ab (NTS-Reflex). Entsprechend unserer Fragestellung nach BRS unter Stress- und Entspannungskondition soll BRS_{LF} oder Alpha (LF) mit Hilfe des Programm "Nevrokard" berechnet werden.

Zur Registrierung der psychophysiologischen Daten wurden EMG-Werte, Hautleitwert und Herzfrequenz vom Coulbourngerät (MEDAT 6020 B der Firma Inside Instruments) aufgezeichnet. Die Blutdruckwerte wurden durch den OHMEDA Finapress NIBP Blutdruck-Monitor registriert. Es erfolgte anschließend die Übertragung auf einen PC. Die Parameter wurden von wissenschaftlichen Mitarbeitern in Excel-Dateien umgewandelt. Ich habe dann in den Excel-Dateien für jede Untersuchungsphase für jeweils einen Parameter den Mittelwert berechnet und in das Statistikprogramm SPSS 19 übertragen. Die weiteren Berechnungen habe ich mit SPSS 22.0 durchgeführt. Zur Überprüfung der Fragestellung wurden Vergleiche von Mittelwerten in mehreren Schritten angestellt.

3.3 Statistische Methoden

Mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung wurde nach Ausreißereliminierung für jede der psychophysiologischen Variablen Gruppen- und Phaseneffekte sowie Gruppe x Phase Interaktionen berechnet. Als Grundlage für die Berechnungen wurden (1) die Mittelwerte jeder Variable in den einzelnen Phasen genutzt und (2) die Reaktivität als Differenz der Phasen zur Baseline berechnet. Die Gruppe wurde als Zwischensubjektfaktor eingesetzt. Die Berechnung wurde ohne und mit Kovariaten durchgeführt. Als Kovariaten dienten die Baselinewerte von Schmerz, Stress, BRS und Blutdruck. War beim Ergebnis der Mauchly-Test auf Sphärizität signifikant, so wurde beim Test der Innersubjekteffekte die Korrektur nach Greenhouse-Geisser verwendet. Mit dem Bonferroni korrigierten T-Test bei unabhängigen Stichproben wurden die Mittelwertunterschiede der einzelnen Variablen in den Untersuchungsphasen zwischen Fibromyalgie-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen berechnet. Mit Hilfe des T-Tests für verbundene Stichproben wurde für jede Gruppe berechnet, wie sich die Variablen im Laufe der Untersuchungsphasen verändern. Dafür wurden pro Gruppe und Variable die Mittelwerte der Baseline mit den Relaxations- und Stressphasen verglichen. Signifikante Unterschiede wurden angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Psychologische Parameter

4.1.1 Subjektives Schmerzempfinden

Auf Abbildung 9 sieht man, dass das subjektive Schmerzempfinden in jeder Phase bei den FM-Patienten deutlich höher ist als bei den gesunden Probanden (s. Anhang: Tabelle 2). Der Mittelwert des Schmerzempfindens ist sowohl bei den FM-Patienten als auch bei den Gesunden in der Phase Schmerz am höchsten. In der Phase Rechnen ist das Schmerzempfinden bei Patienten und Gesunden ebenfalls etwas höher als in den Entspannungsphasen.

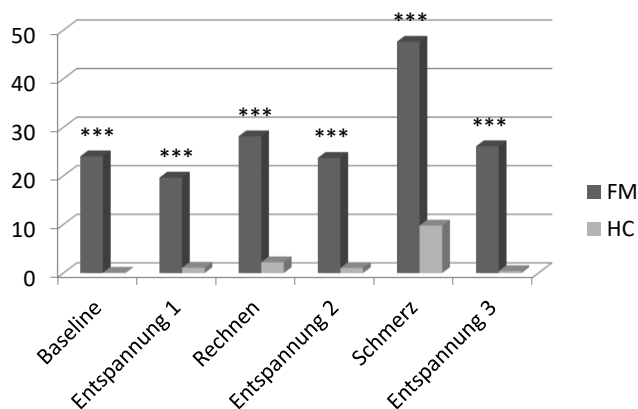


Abb. 9 :Vergleich der Mittelwerte des subjektiven Schmerzempfindens von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Rechnerisch kann der deutliche Unterschied zwischen den Gruppen belegt werden. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(1,50) = 43,055, p < 0,001$) und eine signifikante Phasen \times Gruppen Interaktion ($F(3,198, 159,901) = 5,251, p = 0,001$). Wird die Reaktivität des subjektiven Schmerzempfindens untersucht, so ist die Phasen \times Gruppen Interaktion ebenfalls signifikant ($F(2,813, 146,292) = 7,776, p < 0,001$). Wird zusätzlich das Baseline-Schmerzempfinden als Kovariate verwendet, ist sowohl der Gruppen Effekt ($F(1, 49) = 15,577, p < 0,001$) als auch die Phasen \times Gruppen Interaktion ($F(2,764, 135,451) = 5,596, p = 0,002$) signifikant.

Bei den T-Tests ergibt sich in jeder Phase ein signifikant höheres Schmerzempfinden bei den FM-Patienten im Vergleich zu den Gesunden (alle $p < 0,001$, s. auch Anhang: Tabelle 2).

Außerdem zeigt die ANOVA mit Messwiederholung einen signifikanten Phaseneffekt ($F(3,198, 159,901) = 9,742, p = 0,002$). Wird die Reaktivität des subjektiven Schmerzempfindens untersucht, so ist der Phaseneffekt signifikant ($F(2,813, 146,292) = 13,576, p < 0,001$). Wird zusätzlich das Baseline-Schmerzempfinden als Kovariate verwendet, erhält man ebenfalls einen signifikanten Phaseneffekt ($F(2,764, 135,451) = 10,196, p < 0,001$).

Die T-Tests ergeben für beide Gruppen ein signifikant höheres Schmerzempfinden in der Phase Schmerz im Vergleich zur Baseline und im Vergleich zu der zweiten Entspannungsphase (alle $p < 0,001$, s. auch Anhang: Tabelle 2). Außerdem sinkt das Schmerzempfinden sowohl bei FM-Patienten als auch bei den Gesunden im Anschluss an die Phase Schmerz signifikant (beide $p < 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei FM-Patienten ein generell höheres Schmerzempfinden feststellen lässt und beide Gruppen eine unterschiedliche Reaktivität des subjektiven Schmerzempfindens in der Phase Schmerz zeigen.

4.1.2 Subjektives Stressempfinden

Abbildung 10 kann man entnehmen, dass die Mittelwerte des subjektiven Stressempfindens in jeder Untersuchungsphase bei den FM-Patienten höher sind als bei den gesunden Studienteilnehmern (s. auch Anhang: Tabelle 2). Des Weiteren sieht man, dass das Stressempfinden bei den FM-Patienten in den Phasen Rechnen und Schmerz am stärksten ausgeprägt ist. Dabei fällt auf, dass die Werte in beiden Belastungsphasen ähnlich sind, wohingegen die gesunden Probanden in der psychischen Belastungsphase Rechnen deutlich mehr Stress empfinden als in der physischen Belastungsphase Schmerz. Während der Entspannungsphasen bewerteten die Patienten im Durchschnitt ihr Stressempfinden jeweils höher als in der Baseline. Die Gesunden gaben in den Phasen Entspannung 1 und 3 ein geringeres Stressempfinden als in der Baseline an. Lediglich in der Entspannung 2, der Phase, die dem Kopfrechnen folgt, war das Stressempfinden bei den Gesunden stärker als in der Baseline.

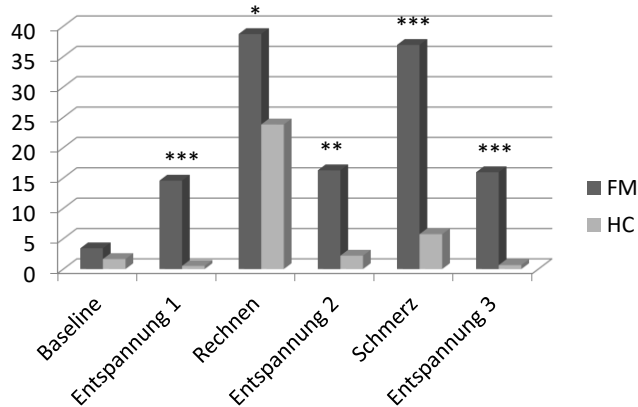


Abb. 10 :Vergleich der Mittelwerte des subjektiven Stressempfindens von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Auch die Berechnungen ergeben, dass sich die beiden Gruppen bezüglich ihres Stressempfindens unterscheiden. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(1,50) = 27,526, p < 0,001$) und eine signifikante Phasen \times Gruppen Interaktion ($F(3,019, 150,941) = 7,527, p < 0,001$). Wird die Reaktivität des Stresses untersucht, so ist der Gruppeneffekt ($F(1,52) = 28,718, p < 0,001$) und die Phasen \times Gruppen Interaktion ($F(2,603, 135,38) = 3,828, p = 0,015$) signifikant. Wenn

zusätzlich der Baseline-Stress als Kovariate verwendet wird, sind der Gruppeneffekt ($F(1,51) = 28,75, p < 0,001$) und die Phasen \times Gruppen Interaktion ($F(2,598, 132,476) = 3,584, p = 0,02$) ebenfalls signifikant.

Die T-Tests ergeben, dass der Unterschied zwischen den Gruppen in der Baseline nicht signifikant ist (s. Anhang: Tabelle 2). In den Phasen Entspannung 1 ($p < 0,001$), Rechnen ($p = 0,03$), Entspannung 2 ($p = 0,001$), Schmerz ($p < 0,001$) und Entspannung 3 ($p < 0,001$) ist das Stressempfinden der FM-Patienten signifikant höher als das der gesunden Probanden.

Darüber hinaus kann rechnerisch bestätigt werden, dass das Stressempfinden sich bei beiden Gruppen beim Durchlaufen der Untersuchungsphasen signifikant verändert. So zeigt die ANOVA mit Messwiederholung einen signifikanten Phaseneffekt ($F(5,46) = 19,851, p < 0,001$). Untersucht man die Reaktivität des Stresses, ist der Phaseneffekt auch signifikant ($F(2,603, 135,38) = 18,22, p < 0,001$). Wird der Baseline-Stress zusätzlich als Kovariate verwendet, so ist der Phaseneffekt ebenfalls signifikant ($F(2,598, 132,476) = 17,618, p < 0,001$).

Die T-Tests ergeben bei den FM-Patienten, dass sich das Stressempfinden in allen Phasen im Vergleich zur Baseline signifikant erhöht (s. Anhang: Tabelle 2): In den Phasen Entspannung 1 ($p < 0,001$), Rechnen ($p < 0,001$), Entspannung 2 ($p = 0,001$), Schmerz ($p < 0,001$) und Entspannung 3 ($p < 0,001$). Zudem erhöht es sich signifikant in den beiden Belastungsphasen Rechnen ($p < 0,001$) und Schmerz ($p < 0,001$). Und es sinkt in den nachfolgenden Relaxationsphasen Entspannung 2 ($p < 0,001$) und Entspannung 3 ($p = 0,001$) signifikant. Bei den gesunden Probanden ist das subjektive Stressempfinden in der mentalen Belastungsphase Rechen signifikant höher im Vergleich zur Baseline und im Vergleich zur vorherigen und nachfolgenden Entspannungsphase (alle $ps < 0,001$). Auch in der körperlichen Belastungsphase Schmerz ist das subjektive Stressempfinden bei den Gesunden signifikant höher im Vergleich zur Baseline ($p = 0,001$) und im Vergleich zu den Phasen Entspannung 2 ($p = 0,001$) und Entspannung 3 ($p < 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das subjektive Stressempfinden in den Entspannungs- und Belastungsphasen bei den Patienten höher ist als bei den Gesunden, wobei sich der Ausgangswert des subjektiven Stressempfindens zwischen

Gesunden und FM-Patienten nicht unterscheidet. Des Weiteren zeigen beide Gruppen eine Stress-Reaktivität auf mentalen und physischen Stress, wobei die der Patienten bedeutend höher ist.

4.2 Physiologische Parameter

4.2.1 Elektromyogramm

Abbildung 1 zeigt, dass die EMG-Mittelwerte in der Baseline und in der 1. Entspannungsphase bei den FM-Patienten höher sind als bei den Gesunden (s. auch Anhang: Tabelle 1). In der Phase Rechnen weist die gesunde Kontrollgruppe deutlich höhere EMG-Werte auf. Auch in den darauf folgenden Phasen Entspannung 2, Schmerz und Entspannung 3 sind die EMG-Werte bei den Gesunden höher als bei den FM-Patienten. Betrachtet man nur die Gruppe der FM-Patienten, so sieht man, dass der EMG-Mittelwert in der Baseline am höchsten ist. Weiterhin fällt auf, dass die EMG-Werte in den beiden Belastungsphasen Rechnen und Schmerz am niedrigsten sind. In den Entspannungsphasen ist dagegen ein Anstieg der EMG-Werte zu verzeichnen. Wenn man sich die Gruppe der Gesunden anschaut, sieht man ebenfalls einen Abfall des EMGs in der ersten Entspannungsphase im Vergleich zur Baseline. Im Gegensatz zu den FM-Patienten steigt das EMG in der psychischen Belastungsphase Rechnen deutlich an. Hingegen in der körperlichen Belastungsphase Schmerz sinkt das EMG-Niveau im Vergleich zu den Entspannungsphasen leicht ab.

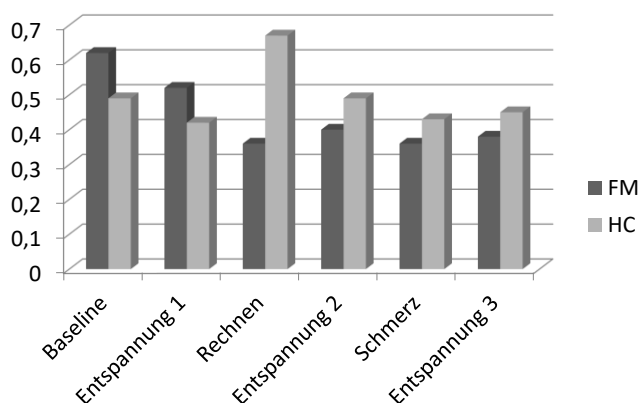


Abb. 1 :Vergleich der EMG-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Die Berechnungen ergeben keine signifikanten EMG-Unterschiede zwischen FM-Patienten und Gesunden. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt keinen signifikanten Gruppeneffekt. Auch der T-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied der EMG-Werte zwischen FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase (s. Anhang: Tabelle 1).

Des Weiteren zeigt die ANOVA mit Messwiederholung keinen signifikanten Phaseneffekt, sofern die Mittelwerte pro Phase als Grundlage der Berechnung verwendet werden.

Wenn man jedoch die Reaktivität des EMG untersucht, zeigt sich ein signifikanter Phaseneffekt ($F(4,47) = 5,422, p=0,011$). Bei Einbeziehen des EMG-Baselinewertes als Kovariate ergibt sich ein signifikanter Phaseneffekt ($F(4,47) = 44,414, p<0,001$) und Phasen×Kovariaten-Interaktion ($F(4,47)= 105,695, p<0,001$). Der Bonferroni-korrigierte T-Test weist bei den FM-Patienten in keiner der Untersuchungsphasen signifikante EMG-Veränderungen bei dem Vergleich der einzelnen Untersuchungsphasen auf (s. Anhang: Tabelle 1).

Dagegen zeigt sich bei den gesunden Kontrollprobanden, dass der EMG-Wert in der Phase Rechnen signifikant höher ist im Vergleich zur Baseline ($p=0,014$) und im Vergleich zu der ersten Entspannungsphase ($p<0,001$). In der zweiten Entspannungsphase ist der Wert signifikant geringer im Vergleich zu der Phase Rechnen ($p=0,002$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass FM-Patienten ihre Muskelanspannung nicht signifikant verändern, während gesunde Kontrollpersonen ihre Muskelanspannung der Entspannung und Belastung anpassen können.

4.2.2 Hautleitwert

Auf Abbildung 2 ist zu erkennen, dass die FM-Patienten in jeder Untersuchungsphase einen mittleren höheren Hautleitwert aufweisen als die Gesunden (s. auch Anhang: Tabelle 1). Zudem fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Gruppen in der Phase Rechnen geringer ist als in den anderen Untersuchungsphasen. Schaut man sich die SCL-Werte bei den FM-Patienten im Laufe der Untersuchungsphasen an, so bemerkt man, dass der Hautleitwert in den Belastungsphasen gegenüber den Entspannungsphasen sinkt. So finden sich bei den Patienten die niedrigsten SCL-Werte in den Phasen Rechnen und Schmerz. Der höchste Mittelwert konnte bei den Patienten für die Phase Entspannung 1 berechnet werden. Bei der gesunden Kontrollgruppe hingegen ist der Hautleitwert in der psychischen Belastungsphase Rechnen am höchsten. In der physischen Belastungsphase Schmerz sinkt der Hautleitwert gegenüber der vorherigen Entspannungsphase leicht ab.

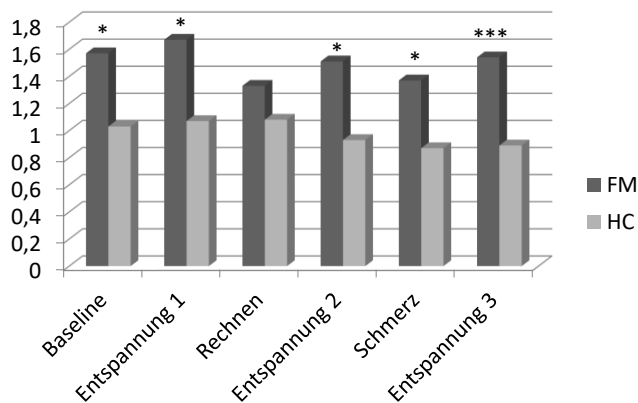


Abb. 2: Vergleich der SCL-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(1, 52) = 4,705, p=0,035$) und einen signifikanten Phaseneffekt ($F(2,597, 135,056) = 3,305, p=0,028$). Die Einzelvergleiche zeigen signifikante Unterschiede zwischen Gruppen in fast allen Phasen (alle $ps < 0,009$), bis auf die Phase Rechnen, (s. Anhang: Tabelle 1), wobei der Hautleitwert der FM-Patienten signifikant höher ist als bei den Gesunden.

Wird die Reaktivität des SCL unter Verwendung von SCL in der Baseline als Kovariate untersucht, ergibt sich in der ANOVA mit Messwiederholung ein signifikanter Phaseneffekt ($F(2,814, 137,862) = 21,596, p < 0,001$).

Die T-Tests ergeben, dass ausschließlich die FM-Patienten eine signifikante SCL-Reaktivität aufweisen (alle p s $< 0,05$), bei den gesunden Probanden zeigt sich keine Reaktivität (s. Anhang: Tabelle 1).

Dabei verringert sich der SCL der Patienten in den Phasen Rechnen ($p=0,014$) und Schmerz ($p=0,023$) signifikant im Vergleich zur Baseline. Außerdem ist der Hautleitwert bei den FM-Patienten in der Phase Entspannung 1 signifikant höher als in der Phase Rechnen ($p=0,001$). In der Phase Rechnen wiederum ist er signifikant geringer als in der darauf folgenden Entspannungsphase 2 ($p=0,024$). In der Phase Schmerz ist er signifikant geringer im Vergleich zur Phase Entspannung 3 ($p=0,009$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass FM-Patienten eine SCL-Reaktivität aufweisen und auf mentalen und physischen Stress mit Verringerung des Hautleitwertes reagieren, während gesunde Kontrollpersonen keine Veränderung des SCL aufweisen.

4.2.3 Puls

Wie in Abbildung 3 zu sehen, sind die Puls-Mittelwerte in jeder Phase bei den FM-Patienten höher als bei den Gesunden (s. auch Anhang: Tabelle 1). Die FM-Patienten haben im Durchschnitt einen Puls von 81,44 bpm in der Baseline. In den darauffolgenden Untersuchungsphasen ist der Mittelwert dann jeweils etwas geringer. Lediglich in der Phase Rechnen steigt der Puls bei den FM-Patienten gegenüber dem Ausgangswert an. In der Phase Schmerz ist der Mittelwert am geringsten. Gleiches gilt für die gesunde Gruppe: In der Phase Rechnen ist der Puls am höchsten, in der Phase Schmerz am niedrigsten.

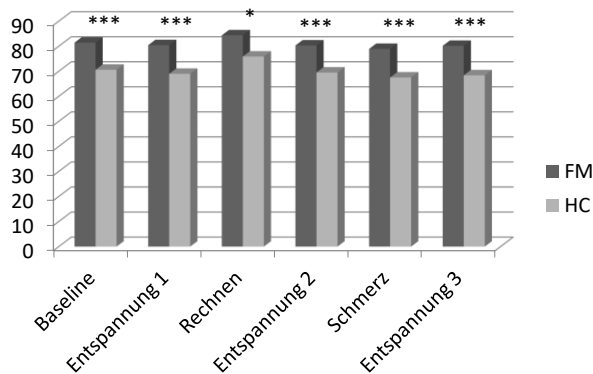


Abb. 3 :Vergleich der Puls-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Die Berechnungen zeigen, dass der auf der Abbildung erkennbare Unterschied zwischen den Gruppen auch statistisch signifikant ist: Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt für die Puls-Werte einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(1,50)=15,196$, $p<0,001$) und signifikanter Phaseneffekt ($F(2,569, 128,471) = 15,912$, $p<0,001$), wobei der mittlere Puls der FM-Patienten höher ist als der der gesunden Kontrollpersonen. Bei den T-Tests ist der Puls in jeder Phase bei den FM-Patienten signifikant höher als bei den Gesunden: In der Phase Rechnen ist $p=0,002$, in allen anderen Phasen ist $p<0,001$ (s. Anhang: Tabelle 1).

Wird die Reaktivität des Pulses untersucht, zeigt sich ein signifikanter Phaseneffekt ($F(2,22, 115,459) = 17,844$, $p<0,001$). Bei zusätzlicher Verwendung des Pulses in

Baseline als Kovariate ist der Phaseneffekt ebenfalls signifikant ($F(2,158, 105,725) = 4,155, p=0,016$).

Die T-Tests zeigen bei den FM-Patienten signifikante Pulsveränderungen in einzelnen Phasen im Vergleich zur Baseline (s. Anhang: Tabelle 1): In der Phase Entspannung 1 ($p<0,001$), Entspannung 2 ($p=0,002$), Schmerz ($p=0,004$) und Entspannung 3 ($p=0,048$) ist der Puls jeweils signifikant geringer im Vergleich zur Baseline. In der Phase Rechnen steigt der Puls signifikant an im Vergleich zur Baseline ($p=0,005$). Von der Phase Entspannung 1 zu der Phase Rechnen nimmt der Puls signifikant zu ($p<0,001$) und sinkt in der zweiten Entspannungsphase signifikant ab ($p<0,001$).

Bei den Gesunden sind die Puls-Mittelwerte in allen Phasen signifikant verändert im Vergleich zur Baseline: In den Phasen Entspannung 1 ($p<0,001$), Entspannung 2 ($p<0,05$), Schmerz ($p<0,001$) und Entspannung 3 ($p<0,001$) ist der Puls signifikant geringer im Vergleich zur Baseline. In der Phase Rechnen ist er signifikant höher im Vergleich zur Baseline ($p<0,001$). Auch bei den aufeinanderfolgenden Phasen verändern sich die Puls-Werte bei den Gesunden signifikant: Von der ersten Entspannungsphase zu der Phase Rechnen steigt der Puls signifikant ($p<0,001$). Nach der Phase Rechnen sinkt der Puls in der zweiten Entspannungsphase ($p<0,001$) und nochmals in der Phase Schmerz ($p<0,001$) ab. Anschließend steigt er in der letzten Entspannungsphase wieder signifikant an ($p=0,044$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die FM-Patienten zwar einen höheren Puls als die Gesunden zeigen, aber eine den Gesunden vergleichbare Reaktivität auf Stress und Entspannung aufweisen.

4.2.4 Systole

Der Abbildung 4 kann man entnehmen, dass zwischen den beiden Gruppen kaum Unterschiede bezüglich der systolischen Werte bestehen (s. auch Anhang: Tabelle 1). Innerhalb der einzelnen Gruppen hingegen verändern sich die Werte im Verlauf der Untersuchungsphasen deutlich. In den ersten beiden Untersuchungsphasen Baseline und Entspannung 1 sind die Werte der Systole noch niedrig, steigen danach aber an. Bei beiden Gruppen sind die Werte in den beiden Belastungsphasen am höchsten. In der Phase Rechnen ist der Mittelwert bei den Gesunden etwas höher als bei den FM-Patienten. In der Phase Schmerz ist der systolische Wert bei der Gruppe der Patienten im Durchschnitt etwas höher als bei der Gruppe der Gesunden.

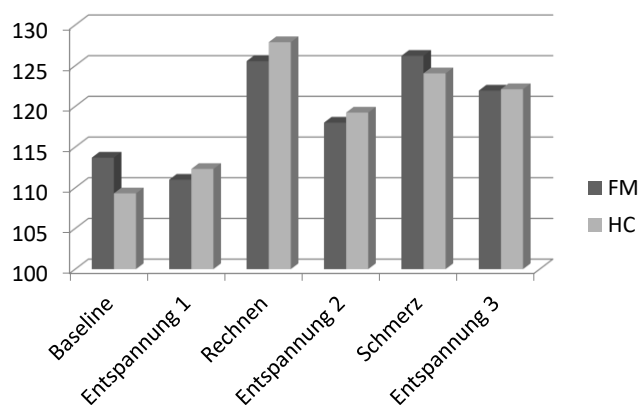


Abb. 4 :Vergleich der Systolen-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Rechnerisch bestätigt sich die Vermutung, dass der Unterschied der Systolen-Mittelwerte zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant ist. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt keinen signifikanten Gruppeneffekt. Auch der T-Test ergibt in keiner Phase signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Anhang: Tabelle 1).

Die Veränderung der Systole (Reaktivität) in den einzelnen Phasen ist hingegen über beide Gruppen hinweg signifikant. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Phaseneffekt ($F(5,46) = 16,801, p < 0,001$). Ein signifikanter Gruppenunterschied in der systolischen Reaktivität oder eine Phase x Gruppen Interaktion findet sich nicht.

Die mittleren Veränderungen der Systole (Reaktivität) sind bei FM-Patienten von Baseline zu Rechnen ($p<0,001$), Entspannung 2 ($p=0,006$), Schmerz ($p<0,001$) und Entspannung 3 ($p<0,001$) signifikant höher (s. Anhang: Tabelle 1). Zudem unterscheiden sich die Werte in den Entspannungsphasen, verglichen mit den Belastungsphasen: Von der Entspannungsphase 1 zur Phase Rechnen erhöht sich die Systole signifikant ($p<0,001$). Von der Rechnen-Phase zu der darauffolgenden Entspannung 2 sinkt sie wieder signifikant ab ($p=0,002$), um in der nächsten Belastungsphase, Schmerz, erneut signifikant zu steigen ($p<0,001$). In der letzten Entspannungsphase ist die Systole signifikant geringer im Vergleich zur Phase Schmerz ($p=0,03$).

Bei den gesunden Probanden sind die Mittelwerte der Systole in den Phasen Rechnen, Entspannung 2, Schmerz und Entspannung 3 signifikant höher im Vergleich zur Baseline (alle $ps<0,001$). In der Phase Rechnen ist die Systole signifikant höher als in der vorherigen und nachfolgenden Entspannungsphase (beide $ps<0,001$). Von der Phase Entspannung 2 zu der Phase Schmerz steigt die Systole nochmals signifikant an ($p=0,001$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass FM-Patienten und gesunde Kontrollpersonen keine Unterschiede in ihrer systolischen Reaktion auf Stress und Entspannung zeigen.

4.2.5 Diastole

Bei der Veränderung der Diastole fällt auf, dass, wie bei der Systole, der Unterschied zwischen den Gruppen gering ist, die Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen aber deutlich ausgeprägt sind (s. Abb. 5 und Anhang: Tabelle 1). In der Baseline ist der Mittelwert bei den FM-Patienten etwas höher als bei den Gesunden. In allen anderen Untersuchungsphasen sind die Werte bei den Gesunden etwas höher als bei den Patienten. Wie bei der Systole sind auch die diastolischen Blutdruckwerte bei beiden Gruppen in den ersten beiden Phasen am niedrigsten und in den beiden Belastungsphasen Rechnen und Schmerz am höchsten.

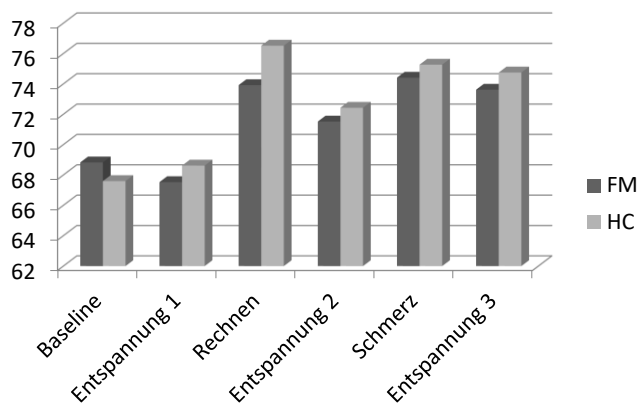


Abb. 5 :Vergleich der Diastolen-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Die Berechnungen bestätigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Sowohl die ANOVA mit Messwiederholung als auch die T-Tests ergeben keine signifikanten Gruppenunterschiede. Es zeigen sich lediglich diastolische Veränderungen zwischen den Phasen innerhalb jeder Gruppe. So zeigt die ANOVA einen signifikanten Phaseneffekt für die Diastole ($F(5,46) = 17,571, p < 0,001$).

Wird die Reaktivität der Diastole untersucht, ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Phaseneffekt ($F(4,47) = 15,518, p < 0,001$).

Bei den FM-Patienten ergeben die T-Tests, dass die Diastole in den Phasen Rechnen, Entspannung 2, Schmerz und Entspannung 3 signifikant höher ist, im Vergleich zur Baseline (alle $ps < 0,001$, s. Anhang: Tabelle 1). Außerdem ist die Diastole in der Phase

Rechnen signifikant höher als in der ersten ($p<0,001$) und zweiten ($p=0,006$) Entspannungsphase. Von der zweiten Entspannungsphase zu der Phase Schmerz steigt der diastolische Blutdruck signifikant an ($p<0,001$).

Auch bei den Gesunden unterscheiden sich die Mittelwerte der Diastole signifikant ($p<0,001$) in den Phasen Rechnen, Entspannung 2, Schmerz und Entspannung 3 im Vergleich zur Baseline. Sie sind in allen genannten Phasen höher als in der Baseline. Wie bei den FM-Patienten ist der Anstieg der Diastole von der Entspannungsphase 1 zu der Phase Rechnen ($p<0,001$) und der anschließende Abfall in der zweiten Entspannungsphase ($p<0,001$) signifikant. Nach der Phase Entspannung 2 steigt der diastolische Blutdruck in der Phase Schmerz erneut signifikant an ($p<0,001$).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sowohl bei den Patienten als auch bei den Gesunden eine diastolische Stress-Reaktivität zu finden ist.

4.2.6 Low Frequency (LF)

Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte der LF, der Herzratenvariabilität im niedrigen Frequenzbereich (0,015 – 0,04 Hz) bei FM-Patienten und Gesunden (s. auch Anhang: Tabelle 1). Man sieht, dass die LF in jeder Phase bei den gesunden Probanden höher ist als bei den Patienten. Außerdem ist die LF bei den FM-Patienten in der Baseline am geringsten. In der ersten Entspannungsphase erhöht sie sich auf 144,1 Hz. In der Phase Rechnen kommt es zu einem zusätzlichen Anstieg auf 165,41 Hz. In der Phase Schmerz sinkt die LF ab. Bei den gesunden Probanden liegt der Ausgangswert in der Baseline bei 374,31 Hz. In den drei Entspannungsphasen sind die LF-Werte dann geringer als in der Baseline. In den beiden Belastungsphasen steigt die LF bei den Gesunden. In der Belastungsphase Rechnen ist der Wert am höchsten.

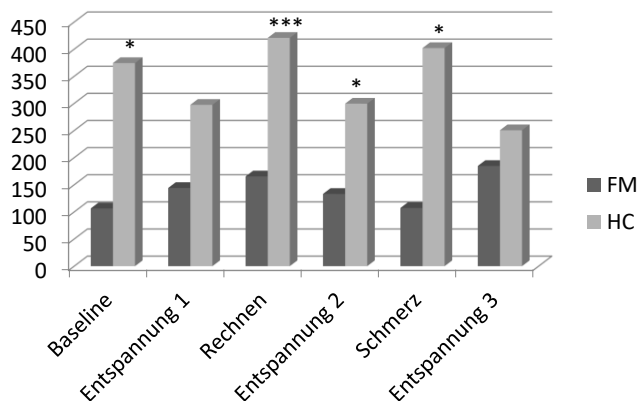


Abb. 6 :Vergleich der LF-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Die Berechnungen bestätigen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der LF gibt. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(1, 50) = 5,605$ $p=0,022$). Wird die Reaktivität der LF untersucht, ist die Interaktion von Phase×Gruppe signifikant ($F(2,492, 124,602) = 2,893$, $p=0,048$). Wird zusätzlich die Baseline-LF als Kovariate verwendet, zeigt sich ebenfalls eine signifikante Interaktion von Phase×Gruppe ($F(2,247, 110,113) = 4,004$, ($p=0,017$).

Auch die T-Tests liefern signifikante Gruppenunterschiede (s. Anhang: Tabelle 1): FM-Patienten weisen demnach in den Phasen Baseline ($p=0,018$), Rechnen ($p<0,001$), Entspannung 2 ($p=0,008$) und Schmerz ($p=0,006$) einen signifikant geringeren LF-Wert auf als die Gesunden.

Auch für die Phasenunterschiede können teilweise signifikante Ergebnisse berechnet werden. Das ALM ergibt zwar keinen signifikanten Phaseneffekt. Dafür kann, wie oben beschrieben, aber eine signifikante Interaktion von Phase \times Gruppe gezeigt werden. Außerdem ergibt die Verwendung von LF in Baseline als Kovariate eine signifikante Interaktion von Phase \times Kovariate ($p<0,001$).

Die T-Tests ergeben bei den FM-Patienten lediglich in der Phase Rechnen einen signifikant höheren LF-Wert im Vergleich zur Baseline ($p=0,02$). Bei den Gesunden ergeben die T-Tests, dass sich die LF von der ersten Entspannungsphase zu der Phase Rechnen signifikant erhöht ($p=0,035$) und sich anschließend in der zweiten Entspannungsphase signifikant erniedrigt ($p=0,036$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Gesunde höhere LF-Werte als FM-Patienten zeigen sowie eine höhere Variabilität zwischen den Phasen aufweisen.

4.2.7 High Frequency (HF)

Abbildung 7 zeigt die Mittelwerte der HF, der Herzratenvariabilität im Bereich hoher Frequenzen (0.04 – 0.15 Hz, s. auch Anhang: Tabelle 1). Man sieht, dass auch die HF in fast jeder Phase bei den Gesunden höher ist als bei den FM-Patienten. Nur in der Phase Entspannung 3 ist der Mittelwert bei den Patienten höher als bei den gesunden Probanden. Bei beiden Gruppen ändern sich die Werte im Laufe der Untersuchungsphasen. Bei den FM-Patienten steigt die HF in der ersten Entspannungsphase gegenüber der Baseline leicht an. Bis zu der Phase Schmerz einschließlich steigt die HF in Belastungsphasen an und sinkt in den Entspannungsphasen bei den Patienten ab. Den höchsten Wert erreicht sie in der Phase Rechnen. Interessant ist, dass bei den Patienten in der dritten Entspannungsphase die LF gegenüber der vorherigen Belastungsphase Schmerz steigt. Im Gegensatz dazu ist die HF bei den gesunden Probanden in allen drei Entspannungsphasen niedriger als in den Belastungsphasen. Anders als bei den FM-Patienten sinkt der Wert in der ersten Entspannungsphase gegenüber der Baseline ab. Genau wie bei den FM-Patienten ist aber auch bei den gesunden Probanden die HF in der Phase Rechnen am höchsten.

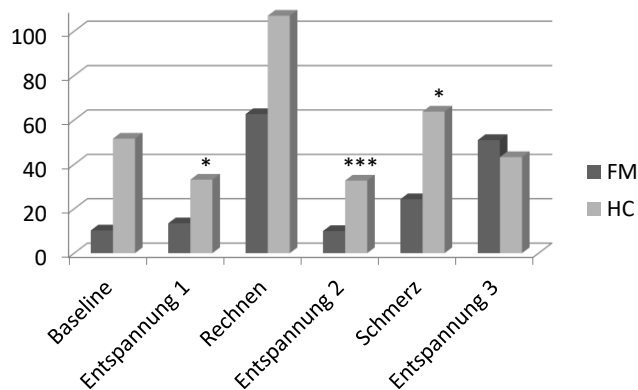


Abb. 7 :Vergleich der HF-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Auch rechnerisch kann bestätigt werden, dass sich die HF-Werte der beiden Gruppen unterscheiden. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(1, 50) = 4,383, p=0,041$). Die T-Tests ergeben, dass sich die FM-

Patienten von den Gesunden in den Phasen Entspannung 1 ($p=0,012$), Entspannung 2 ($p<0,001$) und Schmerz ($p=0,04$) durch einen geringeren HF-Wert signifikant unterscheiden.

Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt weder einen signifikanten Phaseneffekt noch eine signifikante Phasen x Gruppen Interaktion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Gesunde einen höheren HF-Wert zeigen, als FM-Patienten.

4.2.8 LFHF

Abbildung 8 zeigt die Mittelwerte von LFHF, dem Quotienten aus Herzratenvariabilität im niedrigen und hohen Frequenzbereich (s. auch Anhang: Tabelle 1). Man sieht, dass die Werte der LFHF in jeder Phase bei den FM-Patienten höher sind als bei den Gesunden. Zudem hat man den Eindruck, als seien die Werte bei beiden Gruppen recht ähnlich. Betrachtet man die Werte im Einzelnen, kann man sehen, dass die LFHF bei beiden Gruppen in der Phase Rechnen am höchsten ist. Zudem fällt auf, dass in der Phase Schmerz sowohl bei den FM-Patienten als auch bei den Gesunden die niedrigsten Werte erreicht werden.

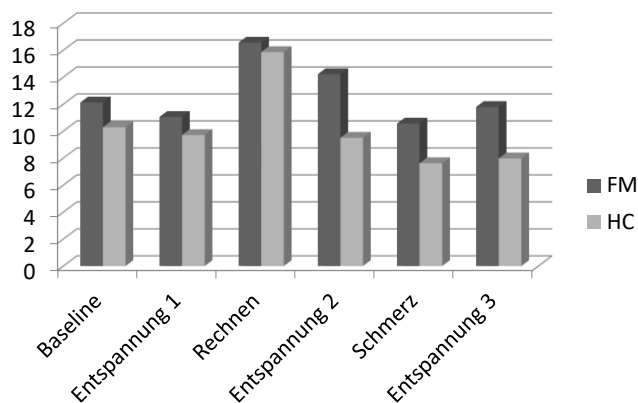


Abb. 8 :Vergleich der LFHF-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Rechnerisch kann man den rein deskriptiv vermuteten geringen Unterschied zwischen den Gruppen insofern bestätigen, als dass die Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen FM-Patienten und Gesunden ergeben. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt keinen signifikanten Gruppeneffekt. Auch die T-Tests liefern in keiner der Phasen signifikante Unterschiede zwischen FM-Patienten und gesunden Probanden.

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Phaseneffekt ($F(2,525, 123,707) = 4,631, p=0,007$) und eine signifikante Interaktion von Phasen×Kovariate ($F(2,525, 123,707) = 5,543, p=0,002$), wenn die LFHF-Reaktivität untersucht wird und die LFHF in Baseline als Kovariate verwendet wird.

Die T-Tests ergeben nur bei den Gesunden signifikante Phasenunterschiede. So ist die LFHF in der Phase Rechnen signifikant höher im Vergleich zur Baseline ($p=0,049$). Außerdem steigt der Wert von der Phase Entspannung 1 zu der Phase Rechnen signifikant an ($p=0,022$). Von der Rechnen-Phase zu der zweiten Entspannungsphase sinkt der Mittelwert signifikant ab ($p=0,014$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur bei Gesunden eine LFHF-Reaktivität auf mentalen Stress zu beobachten ist. FM-Patienten weisen keine Reaktivität der LFHF auf Stress und Entspannung auf.

4.2.9 Baroreflexsensitivität

Auf Abbildung 11 sieht man, dass die Gesunden in jeder Phase höhere BRS-Werte als die FM-Patienten aufweisen (s. auch Anhang: Tabelle 3). Bei den Patienten ist die BRS gemessen als Alpha (LF) in den beiden Belastungsphasen Rechnen und Schmerz geringer als in den Entspannungsphasen. Bei der gesunden Gruppe ist in der Phase Rechnen kaum eine Veränderung gegenüber der vorherigen Entspannungsphase zu registrieren. Der höchste BRS-Wert konnte bei den Gesunden in der Phase Schmerz abgeleitet werden. Damit steigt die BRS gegenüber der vorherigen Entspannung 2.

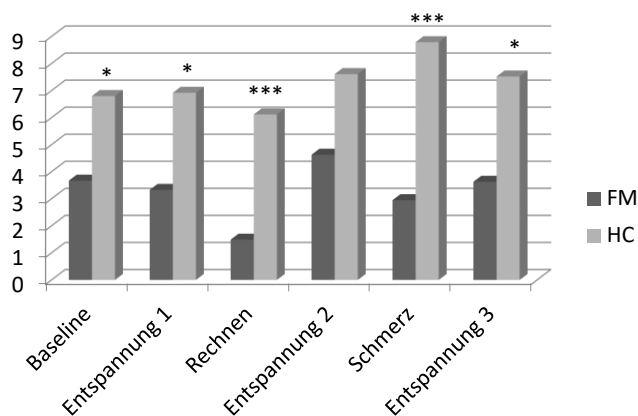


Abb. 11 :Vergleich der BRS-Mittelwerte von FM-Patienten und Gesunden pro Untersuchungsphase

Die Berechnungen bestätigen, dass sich die Gruppen hinsichtlich der BRS hochsignifikant voneinander unterscheiden. Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt für die BRS einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(1, 54) = 15,285, p < 0,001$).

Die T-Tests zeigen, dass die BRS in den Phasen Baseline ($p = 0,003$), Entspannung 1 ($p = 0,003$), Rechnen ($p < 0,001$), Schmerz ($p < 0,001$) und Entspannung 3 ($p = 0,006$) bei der gesunden Kontrollgruppe signifikant höher ist als bei den FM-Patienten.

Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt weder einen signifikanten Phaseneffekt noch eine signifikante Phasen x Gruppe Interaktion.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patienten niedrigere BRS-Werte aufweisen und die fünfminütigen Phasen keine messbare Veränderungen der BRS in den Stress- und Entspannungsphasen aufweisen.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, psychophysiologische Parameter von FM-Patienten und gesunden Probanden sowie Unterschiede der Parameter innerhalb einer Gruppe in Abhängigkeit von Entspannungs- und Belastungsphasen zu vergleichen, um dadurch Hinweise auf relevante ätiopathologische Faktoren der Fibromyalgie zu erlangen.

Die Validität des Untersuchungsdesigns wird dadurch belegt, dass das Stressempfinden in der mentalen Belastungsphase Rechnen und das Schmerzempfinden in der körperlichen Belastungsphase Schmerz bei beiden Gruppen signifikant ansteigt. Zudem stieg die Herzfrequenz bei beiden Gruppen in der Phase Rechnen signifikant gegenüber der Baseline an und sank in den Entspannungsphasen wieder ab. Auch die Werte von Systole und Diastole nahmen in beiden Belastungsphasen signifikant zu und in den Entspannungsphasen signifikant ab. Das spricht dafür, dass Entspannung und Belastung erfolgreich induziert werden konnten.

- *Ausgehend von früheren Studien zum Schmerznetzwerk und Sensitization bei FM (z.B. [36]) erwarten wir, dass die FM-Patienten in den Belastungsphasen des psychophysiologischen Experiments eine intensivere subjektive Schmerz und Stresswahrnehmung zeigen als die gesunden Probanden.*

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Schmerzempfinden bei den FM-Patienten in jeder Untersuchungsphase signifikant höher ist als bei den gesunden Probanden. Auch andere Studien konnten ein generell höheres Schmerzempfinden [100, 98, 7] und eine geringere Schmerzschwelle [53, 81, 97] bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen. Wie zu erwarten, war das Schmerzempfinden bei den FM-Patienten in der Phase Druckschmerz am höchsten und unterschied sich signifikant von den Entspannungsphasen und der Baseline. Interessant ist, dass das Schmerzempfinden unter Druckschmerz auch bei den Gesunden signifikant anstieg. Der aerodynamisch erzeugte mechanische Druckschmerz auf den m. trapezius wurde mit mittelgradiger Intensität appliziert. Aus anderen Studien ist bekannt, dass bei FM-Patienten eine um 50% geringere Druckintensität notwendig ist, um Schmerzempfinden hervorzurufen [36]. Aufgrund der auch beim FM bekannten

Sensibilisierung und gestörten zentralen Hemmung war es zu erwarten, dass die FM-Patienten auf diesen mechanischen Schmerzreiz mit einem signifikanten Schmerzanstieg reagieren, bei den Gesunden überrascht dieses Ergebnis jedoch. Allerdings konnten bei den Gesunden fünf Ausreißer in Bezug auf Schmerzintensität während der Schmerzphase identifiziert werden. Drei davon gaben Schmerzintensitäten >40 an. Ohne Einbeziehung der Ausreißer in die Berechnung, würde der Mittelwert des Schmerzempfindens bei der gesunden Gruppe in der Phase Schmerz nur 5,24 betragen.

In der mentalen Belastungsphase stieg das Schmerzempfinden in beiden Gruppen zwar an, war aber im Vergleich zu den anderen Phasen nicht signifikant. Andere Studien konnten eine signifikante Veränderung des Schmerzempfindens bei FM-Patienten während mentalem [100, 98, 7] und sozialem [99, 97] Stress zeigen.

Auch das subjektive Stressempfinden war in jeder Untersuchungsphase bei den Patienten stärker ausgeprägt als bei den gesunden Probanden. Hochsignifikante Gruppenunterschiede konnten für die Phasen Entspannung 1, Schmerz und Entspannung 3 berechnet werden. Die höhere Stresswahrnehmung von FM-Patienten konnte auch in anderen Studien [100, 98] nachgewiesen werden. Bei beiden Gruppen stieg das Stressempfinden in der mentalen und körperlichen Belastungsphase gegenüber den Entspannungsphasen und dem Ausgangswert an. Während das Stressempfinden bei den Gesunden in der Phase Rechnen deutlich höher war als in der Phase Schmerz, wiesen die Patienten in beiden Belastungsphasen vergleichbare Werte auf. Für die FM-Patienten scheinen mentale Belastung und der ihnen krankheitsbedingt bekannte Druckschmerz zwei gleichermaßen relevante Stressoren darzustellen, während für die Gesunden mentaler Stress ein stärkerer Stressor als der Druckschmerz zu sein scheint. Ein weiterer Aspekt ist, dass die Patienten auch in den Entspannungsphasen ein signifikant höheres Stressempfinden im Vergleich zur Baseline aufweisen, wobei der Unterschied zwischen erster Entspannungsphase und Baseline hochsignifikant war. Die Gesunden hingegen gaben in zwei der Entspannungsphasen ein geringeres und in einer ein leicht erhöhtes Stressempfinden an. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei den Patienten bereits die klassisch konditionierte Antizipation des zu erwartenden Stresses durch körperliche und

mentale Belastung ein vermehrtes subjektives Stressempfinden vor Eintreten des eigentlichen Stresses verursachte [101].

Das generell höhere Stress- und Schmerzempfinden der FM-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe und der Anstieg des Schmerzempfindens als Reaktion auf mentalen Stress, unterstützen das biopsychosoziale Konstrukt, nach dem ein Zusammenhang zwischen Stress und Schmerz besteht und essentiell ist für die Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischem Schmerz. Thieme und Kollegen wiesen bereits darauf hin, dass Stress das Schmerzempfinden bei FM-Patienten mit dysfunktionaler Krankheitsverarbeitung erhöhen könnte [92]. Eine erhebliche Anzahl von Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress in Form von sozialen, familiären und Arbeitsplatzbelastungen [39, 54] und der Entstehung der Fibromyalgie hin. Davis et al. fanden Hinweise auf eine verstärkte Stressanfälligkeit von FM-Patientinnen [22], welche einen Zusammenhang mit maladaptiver Krankheitsverarbeitung zu haben scheint, die u.a. schon durch belastende Kindheitsereignisse [49, 64, 41] erworben wurde.

Aus neurowissenschaftlicher Sicht ist bekannt, dass persistierender Stress die Schmerzwahrnehmung durch Modulation von spinalen und zentralen Schmerzbahnen verstärkt. So führe chronischer Stress zur neuronalen Remodellierung der Amygdala und Modulationen von Hirnstammregionen wie Periaquädualem Grau, rostraler ventromedialer Medulla und Locus coeruleus, welche an der deszendierenden Schmerzhemmung beteiligt sind [52]. Daher ist es wahrscheinlich, dass die erhöhte Schmerzwahrnehmung bei Fibromyalgie durch chronischen Stress bedingt sein könnte.

- *Ausgehend von früheren EMG-Studien, die häufig ein erniedrigtes EMG bei FM nach physischer Aktivität berichteten, erwarten wir bei unseren Patienten eine verminderte EMG-Reaktivität in den Belastungsphasen im Vergleich zum EMG der gesunden Kontrollprobanden.*

Der Vergleich der Muskelspannung zwischen FM-Patienten und gesunder Kontrollgruppe ergab bei den Patienten in den ersten beiden Untersuchungsphasen, Baseline und Entspannung 1, höhere EMG-Werte als bei den Gesunden. In den restlichen Untersuchungsphasen waren die EMG-Werte, übereinstimmend mit den Studien von Thieme et al. [100, 98], bei den FM-Patienten jeweils geringer als bei den

gesunden Probanden. Allerdings unterschieden sich die Werte der beiden Gruppen, anders als bei den genannten Studien, in keiner Phase signifikant voneinander. Frühere Studien [109, 93] fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im EMG von Patienten und Gesunden. Die abweichenden Ergebnisse von den Studien von Thieme et al. lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei der vorliegenden Studie lediglich das EMG des linken Anteils des M. trapezius in die Berechnung miteinbezogen wurde, auch wenn vorherige Studien [100, 98] keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Anteilen des Muskels fanden.

Verminderte EMG- Reaktivität. Die gesunden Probanden bewerteten ihr subjektives Stressempfinden in der Phase Rechnen (24,84) als besonders hoch. In dieser Phase steigt auch ihr EMG gegenüber den Entspannungsphasen und der Baseline signifikant an. Obwohl das Stressempfinden bei den Patienten in der Phase Rechnen und zusätzlich in der Phase Schmerz signifikant ansteigt, sinkt das EMG in diesen Phasen sogar noch leicht ab. Die Phasenunterschiede sind bei den Patienten allerdings nicht signifikant. Insgesamt unterscheiden sich die EMG-Werte der Patienten in keiner Phase signifikant voneinander. Diese muskuläre Hyporeaktivität konnte bereits in vorherigen Studien [99, 97] gezeigt werden. Sie ließe sich dadurch erklären, dass FM-Patienten einen veränderten muskulären Energiestoffwechsel aufweisen. So gibt es in Studien Hinweise auf eine verminderte Anzahl [90] der Mitochondrien in Muskelbiopsien. Auch die Muskelkapillardichte scheint vermindert zu sein [60, 91]. Beide Faktoren könnten eine geringere Sauerstoffverfügbarkeit bedingen. Diese könnte wiederum die geringeren Spiegel an energiereichen Phosphaten, wie zum Beispiel ATP, erklären, welche einige Studien mittels ³¹P-Magnetresonanzspektroskopie untersuchten [72, 61, 34]. Allerdings kamen andere Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen [50, 86]. Daneben wurde elektronenmikroskopisch eine Desorganisation der Z-Scheiben in Muskelbiopsien von FM-Patienten gefunden [90, 38]. Es wird kontrovers diskutiert, ob die metabolischen und strukturellen Veränderungen durch Dekonditionierung, einer durch körperliche Inaktivität bedingten Muskelatrophie, zu erklären sind [59]. Zusammenfassend konnte in dieser, wie auch in vorherigen Studien, eine muskuläre Hyporeaktivität bei FM-Patienten beobachtet werden und es gibt Hinweise auf metabolische und strukturelle Veränderungen der Muskulatur bei der Fibromyalgie, die die Hyporeaktivität möglicherweise bedingen.

- *In Übereinstimmung mit früheren Studien [100, 98, 76, 18, 81, 80] erwarten wir einen erhöhten Blutdruck, Puls, Hautleitwert und eine verminderte Herzratenvariabilität bei den FM-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.*

Auch bezüglich der Parameter des autonomen Nervensystems konnten in den Belastungs- und Entspannungsphasen Unterschiede zwischen FM-Patienten und Gesunden gefunden werden.

So war der Hautleitwert, übereinstimmend mit vorherigen Studien [100, 98, 76] in jeder Phase bei den Patienten höher als bei den Gesunden. Der Gruppenunterschied war in der dritten Entspannungsphase hochsignifikant.

Der Puls war in den Phasen Baseline, Schmerz und in den Entspannungsphasen hochsignifikant höher bei den Patienten als bei der gesunden Kontrollgruppe. Auch in früheren Studien [100, 18] konnten bei FM-Patienten höhere Puls-Werte gezeigt werden. In einigen Studien [102, 53] gab es Hinweise auf eine verminderte körperliche Fitness bei FM-Patienten, die die höheren Puls-Werte erklären sollte. Bei beiden Gruppen stieg der Puls in der mentalen Belastungsphase Rechner signifikant gegenüber der Baseline und den Entspannungsphasen an. Da beide Gruppen auch einen Anstieg des Stressempfindens in dieser Phase angaben, könnte der Pulsanstieg durch eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems erklärt werden, die wiederum aus anderen Ursachen resultiert, z.B. aus einer klassisch konditionierten Stressreaktion.

Die Erhöhung der Parameter Herzrate und Hautleitwert bei den FM-Patienten gegenüber den Kontrollen darf als Hinweis auf eine Erhöhung des Sympathikotonus gewertet werden.

Die Blutdruckwerte unterschieden sich wie in anderen Studien [99, 97, 53] nicht signifikant zwischen FM-Patienten und Gesunden, jedoch zeigt sich eine signifikant höhere Standardabweichung bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden, was auf eine große Heterogenität unter den FM Patienten spricht. Zudem nahm der Blutdruck bei beiden Gruppen in den Belastungsphasen signifikant zu und in den Entspannungsphasen signifikant ab. Im Gegensatz dazu gab es in früheren Studien [11,

33] Hinweise auf eine verminderte Blutdruckreagibilität unter orthostatischer Belastung. Die Ergebnisse einer anderen Studie [55] sprachen dagegen. Während der Diskussion eines sozialen Konfliktes [100, 98], unter mentaler Belastung [100, 98, 81] und bei Schmerz [80] konnte auch in früheren Studien ein adäquater Blutdruckanstieg bei FM-Patienten gezeigt werden.

Die Herzratenvariabilität in den drei Frequenzbereichen unterschied sich zwischen FM-Patienten und Gesunden. Dabei war die Herzratenvariabilität im LF-Bereich in jeder und im HF-Bereich in fast jeder Phase bei den Gesunden höher als bei den FM-Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bei der Herzratenvariabilität im Bereich niedriger Frequenzen in der mentalen Belastungsphase und im Bereich hoher Frequenzen in der zweiten Entspannungsphase hochsignifikant. Frühere Studien [19, 63] zeigten ebenfalls eine insgesamt geringere Herzratenvariabilität bei FM-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Paso et al. konnten bei FM-Patienten eine geringere Herzratenvariabilität im LF- und HF-Bereich und eine höhere im LFHF-Bereich im Vergleich zu Gesunden während mentalem Stress [81] und Warmwasser-Stimulation [80] zeigen. Autoren früherer Studien nahmen an, dass die Herzratenvariabilität im LF-Bereich durch den Sympathikus und im HF-Bereich durch den Parasympathikus reguliert wird [19]. So sank die HRV im LF-Bereich nach Sympathikusblockade ab und bei Zunahme der Sympathikusaktivität, beispielsweise bei einem Kipptischversuch, verschoben sich die Frequenzen der HRV von höheren zu niedrigeren Bereichen [9]. Neuere Studien zeigten jedoch, dass die HRV im LF-Bereich nicht eindeutig der Regulation durch den Sympathikus zugeordnet werden kann, da beta-adrenerge Blockade oder Vasodilatation beispielsweise zu keiner Verminderung der HRV im LF-Bereich führte [9]. Somit könnte die signifikant geringere HRV in beiden Frequenzbereichen bei den FM-Patienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe für einen verminderten Tonus des Parasympathikus sprechen.

Erklärbar wäre die signifikant geringere Variabilität der Herzrate zudem durch die signifikant höhere Herzrate bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden.

- *Entsprechend der Ergebnisse früherer Studien zur BRS bei chronischem Rückenschmerz [24] und temporomandibulärem Schmerz [62], erwarten wir eine verminderte BRS bei den FM-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.*

Die Untersuchung der BRS ergab, dass die BRS bei den FM-Patienten in jeder Phase geringer ist als bei den Gesunden. Die Unterschiede der BRS zwischen den Gruppen waren in den Phasen Rechnen und Schmerz hochsignifikant.

Die generell verminderte BRS bei FM-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden konnte auch in anderen Studien [80, 97, 81] nachgewiesen werden. Im Tierexperiment konnte zudem bei einer Gruppe von Ratten, bei denen CWP durch zweimalige Injektion von säurehaltiger Salzlösung induziert wurde, ein Absinken der BRS bei den Ratten mit CWP im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden [71].

Darüber hinaus wurde auch bei Patienten mit kranio-mandibulärer Dysfunktion [62] und Somatisierungsstörung neben einer verminderten HRV und erhöhten HR auch eine geringere BRS im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden.

Ursache für die verminderte BRS könnte bei der FM und anderen chronischen Schmerzkrankheiten ein erhöhtes Stressniveau sein. In anderen Studien [100, 97] und dieser Arbeit konnte, wie oben erwähnt, eine erhöhte Stresswahrnehmung bei FM-Patienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Unter Stress wird die Baroreflexsensitivität via Kortex und Amygdala, welche zu den hypothalamischen paraventriculären Nuclei projizieren und darüber den Nucleus tractus solitarius und inhibieren, gehemmt [21].

Ein weiterer Teilaspekt könnte eine Verminderung der BRS über klassische und operante Konditionierung bei chronischen Schmerzpatienten sein. Bei gesunden Probanden besteht beispielsweise eine inverse Beziehung zwischen art. Hypertonus und Schmerz. So führt bei Gesunden eine Blutdruckerhöhung zu einem Anstieg der BRS und damit Schmerzhemmung. Bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen scheint diese inverse Beziehung zwischen Bluthochdruck und Schmerz nicht zu bestehen. Durch Konditionierungsprozesse wie bei der „gelernten Hypertonie“ führt eine Erhöhung von Stress zu einer kurzfristigen Blutdruckerhöhung, welche durch Barorezeptor-Stimulation die Wahrnehmung des aversiven Reizes und damit den

Stress mindert. Über längere Zeit kommt es dabei durch Konditionierung zu einer Blutdruckerhöhung. Neben der Erhöhung des Blutdruckes können Konditionierungsprozesse eine Minderung der Blutdruckvariabilität bedingen. Die geringere Variabilität führt langfristig zu einer Abnahme der BRS [67].

Zum anderen könnten erhöhte Substanz P Level eine Rolle spielen. Pickering et al. konnten im Tierexperiment durch Mikroinjektion von Substanz P eine Abschwächung des parasympathischen Anteils des Baroreflexes hervorrufen [75]. Russel et al. fanden signifikant höhere Substanz P-Level im Liquor von FM-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen [83].

Ein weiterer Aspekt, der die signifikant geringere BRS erklären könnte, ist die verminderte HRV bei FM-Patienten. Barorezeptoren reagieren sowohl auf statische, als auch auf dynamische Reize [78]. Insofern wäre es denkbar, dass eine Abnahme der Herzratenvariabilität, wie bei unserem Patientenkollektiv, und damit eine geringere dynamische Reizung, zu einer Abnahme der BRS führt. Andererseits beeinflusst der Baroreflex auch die Herzratenvariabilität [87] und eine verminderte BRS kann somit auch umgekehrt ursächlich für eine verminderte HRV sein.

Folge der verminderten BRS könnte das signifikant höhere Schmerzempfinden der FM-Patienten sein. Die inverse Relation von BRS und Schmerz konnte sowohl bei Gesunden [24,78], als auch im Tierexperiment [78] gezeigt werden und lässt sich durch die spinale und supraspinale Schmerzhemmung via dorsal medialen Nucleus tractus solitarius erklären [14, 94, 95].

Daraus könnte sich ein neuer therapeutischer Ansatz ergeben. Wenn es gelingt, die BRS therapeutisch zu erhöhen, könnte man möglicherweise auch das Schmerzempfinden der Patienten senken. Mögliche Ansätze, um die BRS zu erhöhen, sind Atemübungen [79], Biofeedback [82] und operante Konditionierung [97].

So haben Thieme et al. in ihrer Studie zur BRS-Stimulation bei 32 FM-Patienten und 30 Gesunden elektrische Stimuli nach Schemata appliziert, die in 3 Protokollen festgelegt waren: 1 Experimentalprotokoll und 2 Kontroll-Protokolle à 8 Minuten. In dem Experimental-Protokoll wurden schmerzhaft und nicht-schmerzhaft elektrische Stimuli in Abhängigkeit vom Herzzyklus appliziert. Bei dem einen Kontrollprotokoll

wurden nur schmerzhafte elektrische Stimuli in Abhängigkeit vom Herzzyklus appliziert. Bei dem 3. Protokoll wurden schmerzhafte und nichtschmerzhafte elektrische Stimuli appliziert, aber unabhängig vom Herzzyklus. Bei den FM-Patienten waren in der Baseline-Phase Schmerzschwelle und –toleranz geringer, die BRS vermindert und der Blutdruck sowie der klinische Schmerz erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den Kontroll-Protokollen konnte durch das Experimental-Protokoll bei den FM-Patienten die Schmerzschwelle und Toleranzschwelle, die BRS und die Herzratenvariabilität im HF-Bereich erhöht werden. Der Blutdruck konnte gesenkt und der klinische Schmerz um 20% vermindert werden. Thieme et al. gehen davon aus, dass durch die Kombination aus schmerzhaften und nichtschmerzhaften elektrischen Stimuli, welche in Abhängigkeit vom Herzzyklus appliziert wurden, eine operante Konditionierung der BRS stattgefunden hat und durch eine Wiederherstellung der BRS der Schmerz gesenkt werden konnte [97].

Insgesamt konnte diese Arbeit eine signifikant verminderte BRS als mögliche ursächliche Komponente in der Entstehung chronischer Schmerzen bei der FM identifizieren. Eine autonome Dysbalance, die sich in dieser Arbeit durch signifikant höhere Puls-, Hautleitwert- und signifikant geringere Herzratenvariabilität zeigte, könnte dafür ursächlich sein, andererseits aber auch Folge der verminderten BRS. Zudem könnte ein erhöhtes Stresslevel zu der Verminderung der BRS beitragen. Limitiert wird diese Studie durch das relativ kleine Patientenkollektiv. Hierbei wären Studien mit einem größeren Patientenkollektiv hilfreich, um herauszufinden, ob sich die Ergebnisse reproduzieren lassen und, ob sich, wie in vorherigen Studien [100] das Patientenkollektiv in autonome Reaktionsmuster aufteilen lässt. Auch scheinen die beschriebenen Ergebnisse bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen ebenfalls aufzutreten [62]. Dabei wären größere Studien notwendig, in denen einzelne Patientengruppen miteinander verglichen werden.

6. Zusammenfassung

Die Fibromyalgie ist eine chronische Schmerzerkrankung, welche mit muskuloskelettalen Schmerzen in mehreren Körperregionen, vegetativen sowie funktionellen Beschwerden einhergeht. Ursächliche und aufrechterhaltende Faktoren der Erkrankung sind bislang nicht eindeutig identifiziert. Die Ergebnisse früherer Studien deuten auf eine Hyporeaktivität des autonomen Nervensystems, gemessen an den Parametern Puls, Blutdruck, Herzratenvariabilität und Hautleitwert in körperlichen Belastungsphasen, hin. Ein weiterer Ansatz geht von Veränderungen der Muskelspannung aus. Hierbei kamen bisherige Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei einigen fand sich eine geringere Muskelaktivität bei den Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu Gesunden, in anderen Studien konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Ein weiterer Ansatz, welcher in neueren Studien untersucht wird, ist die Interaktion des kardiovaskulären Systems, vermittelt über die Baroreflexsensitivität, und körpereigener Schmerzverarbeitung. Bei Fibromyalgie-Patienten fand man im Vergleich zu gesunden Personen eine geringere Baroreflexsensitivität. Neben physischen scheinen auch psychische Faktoren, zum Beispiel beruflicher Stress, eine ätiopathologische Rolle zu spielen. Um die genannten Ansätze zur Entstehung und Aufrechterhaltung des Fibromyalgie-Syndroms weiter zu verfolgen und damit Hinweise auf die Ätiopathogenese der Erkrankung zu erlangen wurden in dieser Studie bei 29 Fibromyalgie-Patienten und einer Kontrollgruppe bestehend aus 34 gesunden Probanden psychophysiologische Parameter in abwechselnd Entspannungs- und Belastungsphasen gemessen. Dabei wurde mentale Belastung durch Kopfrechnen und physische Belastung durch den Druck einer Luftpumpe am Schulterblatt, welcher den Fibromyalgie-typischen Schmerz imitieren soll, erzeugt. Abgeleitet wurden die Parameter Puls, Blutdruck, Herzratenvariabilität, Hautleitwert, Schmerz, Stress und Baroreflexsensitivität. Subjektives Schmerz- und Stressempfinden waren bei den Fibromyalgie-Patienten signifikant erhöht im Vergleich zu der gesunden Gruppe. Die EMG-Messung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den einzelnen Untersuchungsphasen. Puls und Hautleitwert waren bei den Patienten signifikant höher, die Herzratenvariabilität signifikant geringer als bei den Gesunden. Die Ergebnisse deuten auf eine Veränderung des autonomen Nervensystems bei den Patienten im Sinne eines erhöhten Sympathiko- und

verminderten Parasympathikotonus hin. Zudem war die Baroreflexsensitivität bei den Patienten signifikant geringer als bei den gesunden Probanden. Erklärbar ist dies u.a. durch die mit der Störung des autonomen Nervensystems einhergehenden kardiovaskulären Veränderungen. In der Literatur finden sich Hinweise, dass eine verminderte Baroreflexsensitivität ein höheres Schmerzfinden bedingen und, dass sich aufgrund der operanter Konditionierung der Baroreflexsensitivität ein therapeutischer Ansatz ergeben kann.

7. Summary

Fibromyalgia is a chronic pain disorder, which accompanies chronic widespread pain, vegetative and functional complaints. Etiologic and sustentative factors have not been clearly identified yet. Earlier studies suggested a reduced reactivity of the autonomic nervous system as relevant factor, which was examined by measuring heart rate, heart rate variability, blood pressure and skin conductance levels during physical stress. Another approach focuses on altered muscle tension. Studies concerning this topic have yielded inconsistent results, though. Some studies reported lower muscle tension in fibromyalgia patients in contrast to healthy persons, others didn't find any difference. Recent studies have investigated the interaction between the cardiovascular system, mediated by baroreflex sensitivity, and pain processing. Fibromyalgia patients showed diminished baroreflex sensitivity compared to healthy controls. Apart from physical, psychic factors, such as stress at work, seem to play an etiopathological role as well. We recorded psychophysiological parameters in 29 fibromyalgia patients and 34 healthy controls during a series of stress and relaxation tasks, in order to investigate the mentioned etiopathological approaches. Mental stress was induced by arithmetic tasks, physical stress by pressure pain on the scapula. We recorded heart rate, blood pressure, heart rate variability, skin conductance level, subjective pain and stress ratings as well as baroreflex sensitivity. Fibromyalgia patients displayed significant higher stress and pain ratings than the healthy persons. But there were no significant differences of EMG values between the two groups. Furthermore fibromyalgia patients displayed significant elevated heart rate and skin conductance levels and diminished heart rate variability. The results indicate an alteration of the autonomic nervous system in terms of elevated sympathetic and diminished parasympathetic tonus. In addition, patients showed significant lower baroreflex sensitivity compared to healthy controls. This could be explained by altered cardiovascular parameters caused by the changes of the autonomic nervous system in fibromyalgia patients. Earlier studies indicate a relation of diminished baroreflex sensitivity and elevated pain perception as well as a possible therapeutic approach consisting of operant conditioning of baroreflex sensitivity.

8. Literaturverzeichnis

1. Absicht J. http://edoc.ub.uni-muenchen.de/1793/1/Absicht_Jan_Michael.pdf (Tag des Zugriffs: 04.07.2014). 2014 Juli 04.
2. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL: **Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome.** *Am J Med* 1999, **106(5)**: 534-43.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie:Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgie-syndroms 04/2012 (Tag des Zugriffs: 02.10.2014). URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041004l_S3_Fibromyalgi_esyndrom_2012-04_01.pdf.2012.
4. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr.: **Family study of fibromyalgia.** *Arthritis Rheum* 2004, **50(3)**: 944-52.
5. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV: **Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders.** *J Clin Psychiatry* 2006, **67(8)**:1219-25.
6. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K: **Depression and pain comorbidity: a literature review.** *Arch Intern Med* 2003, **163(20)**:2433-45.
7. Bansevicius D, Westgaard RH, Stiles T: **EMG activity and pain development in fibromyalgia patients exposed to mental stress of long duration.** *Scand J Rheumatol* 2001, **30(2)**:92-8.
8. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Ingram SB, Burckhardt CS, Nelson DL, Porter JM. **Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia. A study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alpha 2-adrenergic receptors.** *Arthritis Rheum* 1991, **34(3)**:264-9.
9. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. **Heart rate**

variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997, **34(6)**:623-48.

10. Bonaterra GA, Then H, Oezel L, Schwarzbach H, Ocker M, Thieme K, Di Fazio P, Kinscherf R. **Morphological Alterations in Gastrocnemius and Soleus Muscles in Male and Female Mice in a Fibromyalgia Model.** *PLoS One* 2016, **11(3)**:e0151116.
11. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC. **Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia.** *Clin Exp Rheumatol*, 1997, **15(3)**:239-46.
12. Bradley LA: **Pathophysiology of Fibromyalgia.** *The American Journal of Medicine* 2009, **122**:22-30.
13. Branco JC: **State-of-the-art on fibromyalgia mechanism.** *Acta Reumatol Port* 2010, **35(1)**:10-5.
14. Bruehl S, Chung OY: Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: **an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2004, **28**:395–414.
15. Choi CJ, Knutsen R, Oda K, Fraser GE, Knutsen SF: **The association between incident self-reported fibromyalgia and nonpsychiatric factors: 25-years follow-up of the Adventist Health Study.** *J Pain* 2010, **11(10)**:994-1003.
16. Clauw DJ: **Fibromyalgia A Clinical Review.** *JAMA* 2014, **15**:1547-1555.
17. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D: **Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome?** *Semin Arthritis Rheum* 2002, **32(1)**:38-50.
18. Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D: **Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders.** *Isr Med Assoc J* 2001, **3(10)**:755-60.

19. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D: **Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability.** *Semin Arthritis Rheum* 2000, **29(4)**:217-27.

20. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL: **Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia.** *Arthritis Rheum* 1994, **37(11)**:1583-92.

21. Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, Polson JW, Potts PD, Tagawa T: **Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002, **29(4)**:261-8.

22. Davis MC, Zautra AJ, Reich JW: **Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis.** *Annals of behavioral medicine: a publication of the society of behavioral medicine* 2001, **23(3)**:215-226.

23. Duschek S, Mück I, Reyes Del Paso GA: **Relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and pain experience in normotensive individuals.** *Int J Psychophysiol* 2007, **65(3)**:193-200.

24. Dworkin BR, Elbert T, Rau H, Birbaumer N, Pauli P, Droste C, Brunia CH: **Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91(14)**:6329-33.

25. Eich W, Häuser W, Arnold B, Jäckel W, Offenbächer M, Petzke F, Schiltenswolf M, Settan M, Sommer C, Tölle T, Üçeyler N, Henningsen P: **Das Fibromyalgiesyndrom – Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose.** *Schmerz* 2012, **26**:247-258.

26. Elam M, Johansson G, Wallin BG: **Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity?** *Pain* 1992, **48(3)**:371-5.

27. Elert JE, Rantapää Dahlqvist SB, Henriksson-Larsén K, Gerdle B: **Increased EMG activity during short pauses in patients with primary fibromyalgia.** *Scand J Rheumatol* 1989,**18(5)**:321-3.
28. Engel GL: **The need for a new medical model: a challenge for biomedicine.** *Science* 1977, **196(4286)**:129-36.
29. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Leslie V, Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S: **Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation.** *Psychosomatics* 1999, **40(1)**:57-63.
30. Fitzcharles M-A, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, Häuser W: **Classification and Clinical Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome: Recommendations of Recent Evidence-Based Interdisciplinary Guidelines.** *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2013, **Article ID 528952**, 9 Seiten.
31. Flor H, Rudy TE, Birbaumer N, Streit B, Schagens MM: **The applicability of the West-Haven-Yale multidimensional pain inventory in German-speaking countries. Data on the reliability and validity of the MPI-D.** *Schmerz* 1990, **4(2)**: 82-7.
32. Fridlund AJ, Cacioppo JT: **Guidelines for human electromyographic research.** *Psychophysiology* 1986, **23(5)**:567-89.
33. Friederich HC, Schellberg D, Mueller K, Bieber C, Zipfel S, Eich W: **Stress und autonome Dysregulation bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom.** *Schmerz* 2005, **19**:185–194.
34. Gerdle B, Forsgren MF, Bengtsson A, Leinhard OD, Sören B, Karlsson A, Brandejsky V, Lund E, Lundberg P: **Decreases muscle concentrations of ATP and PCR in the quadriceps muscle of fibromyalgia patients – a 31P-MRS study.** *Eur J Pain* 2013, **17(8)**: 1205-12015.
35. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ: **Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors.** *Arthritis Rheum* 2003, **48(10)**:2916-22.

36. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ: **Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia.** *Arthritis Rheum* 2002, **46(5)**:1333-43.
37. Graven-Nielsen T, Svensson P, Arendt-Nielsen L: **Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997, **105(2)**:156-64.
38. Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H: **Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients.** *Rheumatology (Oxford)* 2004, **73(1)**:27-31.
39. Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, Silman AJ, McBeth J: **Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers.** *Arthritis Rheum* 2004, **50(5)**:1655-64.
40. Häuser W, Bernardy K, Arnold B: **Fibromyalgia - a somatoform (pain) disorder?** *Schmerz* 2006, **20(2)**:128-39.
41. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C: **Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, **63(6)**:808-20.
42. Häuser W, Schmutzer G, Glaesmer H, Brähler E: **Prevalence and predictors of pain in several body regions. Results of a representative German population survey.** *Schmerz* 2009, **23(5)**:461-70.
43. Häuser W, Wolfe F: **Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome).** *Reumatismo* 2012, **64(4)**:194-205.
44. Häuser W, Zimmer C, Felde E, Köllner V: **What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association.** *Schmerz* 2008, **22(2)**:176-83.

45. Hawkins RA: **Fibromyalgia: a clinical update.** *J Am Osteopath Assoc* 2013, **113(9)**: 680-9.
46. Herold G: **Innere Medizin.** Köln: Gerd Herold 2013, S. 690.
47. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/041_D_Interdisziplinäre_V_fuer_Schmerztherapie/041-004_Addendum_vom_21_10_2013_deutsch.pdf HYPERLINK
["http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/041_D_Interdisziplinäre_V_fuer_Schmerztherapie/041-004_Addendum_vom_21_10_2013_deutsch.pdf,%20Tag"](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/041_D_Interdisziplinäre_V_fuer_Schmerztherapie/041-004_Addendum_vom_21_10_2013_deutsch.pdf,%20Tag), Tag des Zugriffs: 13.07.2016.
48. <http://www.fibromyalgiasupport.com/fibromyalgia-tenderpoints.htm>,
Tag des Zugriffs: 02.10.2014.
49. Imbierowicz K, Egle UT: **Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder.** *Eur J Pain* 2003, **7(2)**:113-9.
50. Jacobsen S, Jensen KE, Thomsen C, Danneskiold-Samsoe B, Henriksen O: **³¹P magnetic resonance spectroscopy of skeletal muscle in patients with fibromyalgia.** *J Rheumatol* 1992, **19(10)**:1600-3.
51. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC, Choy E, Giesecke T, Mainguy Y, Gracely R, Ingvar M: **Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain.** *Pain* 2009, **144(1-2)**:95-100.
52. Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B: **Stress-induced pain: a target for the development of novel therapeutics.** *J Pharmacol Exp Ther* 2014, **351(2)**:327-35.
53. Kadetoff D, Kosek E: **The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia.** *Eur J Pain* 2007, **11(1)**:39-47.
54. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, Vartia M, Brunner E, Vahtera J: **Work stress and incidence of**

- newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study.** *J Psychosom Res* 2004, **57(5)**:417-22.
55. Kulshreshtha P, Gupta R, Yadav RK, Bijlani RL, Deepak KK: **A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients.** *Klin Auton Res* **22**:117-122.
 56. Lacey JJ, Lacey BC: **Verification and extension of the principle of autonomic response-stereotypy.** *Am J Psychol* 1958, **71(1)**:50-73.
 57. Lapossy E, Gasser P, Hrycaj P, Dubler B, Samborski W, Muller W: **Cold-induced vasospasm in patients with fibromyalgia and chronic low back pain in comparison to healthy subjects.** *Clin Rheumatol* 1994, **13(3)**:442-5.
 58. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012, **32(2)**:417-26.
 59. Le Goff P: **Is fibromyalgia a muscle disorder?** *Joint Bone Spine* 2006, **73(3)**:239-42.
 60. Lindh M, Johansson G, Hedberg M, Henning GB, Grimby G: **Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls.** *Scand J Rheumatol* 1995, **24(1)**:34-7.
 61. Lund E, Kendall SA, Janerot-Sjöberg B, Bentsson A: **Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise.** *Scand J Rheumatol* 2003, **32(3)**:138-45.
 62. Maixner W, Greenspan JD, Dubner R, Bair E, Mulkey F, Miller V, Knott C, Slade GD, Ohrbach R, Diatchenko L, Fillingim RB: **Potential Autonomic Risk Factors for Chronic TMD: Descriptive Data and Empirically Identified Domains from the OPPERA Case-Control Study.** *The Journal of Pain* 2011 **11**:75-91.
 63. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME: **Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis.** *Arthritis Rheum* 1998, **41(11)**:1966-71.

64. McBeth J, Morris S, Benjamin S, Silman AJ, Macfarlane GJ: **Associations between adverse events in childhood and chronic widespread pain in adulthood: are they explained by differential recall?** *J Rheumatol* 2001; **28(10)**:2305-9.
65. McBeth J, Harkness EF, Silman AJ, Macfarlane GJ: **The role of workplace low-level mechanical trauma, posture and environment in the onset of chronic widespread pain.** *Rheumatology (Oxford)* 2003, **42(12)**:1486-94.
66. McBeth J, Silman AJ: **The role of psychiatric disorders in fibromyalgia.** *Curr Rheumatol Rep* 2001, **3(2)**:157-64.
67. Meller T, Stiehm F, Malinowski R, Thieme K: **Baroreflexsensitivität und chronischer Schmerz – Pathogenetische Bedeutsamkeit und klinische Implikationen.** *Der Schmerz* 2016 Oct; **30(5)**: 470-76.
68. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI: **Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, **62(5)**:611-7.
69. Nishiyori M, Ueda H: **Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia.** *Mol Pain* 2008, **4(52)**.
70. Oezel L, Then H, Jung A, Jabari S, Bonaterra G, Wissnowski T, Oenel S, Ocker M, Thieme K, Kinscherf R, Di Fazio P: **Fibromyalgia syndrome –Metabolic and autophagic processes in intermittent cold stress mice.** *Pharmacol Res Perspectives*, 2016 In Press.
71. Oliveira LR, de Melo VU, Macedo FN, Barreto AS, Badaue-Passos D Jr, Viana dos Santos MR, Dias DP, Sluka KA, DeSantana JM, Santana-Filho VJ: **Induction of chronic non-inflammatory widespread pain increases cardiac sympathetic modulation in rats.** *Auton Neurosci* 2012, **167(1-2)**:45-9.
72. Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ: **Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscle of patients with fibromyalgia.** *Arthritis Rheum* 1998, **41(3)**:406-13.

73. Perrot S: **If fibromyalgia did not exist, we should have invented it. A short history of a controversial syndrome.** *Reumatismo* 2012, **64(4)**:186-93.
74. Petzke F, Clauw DJ: **Sympathetic Nervous System Function in Fibromyalgia.** *Current Rheumatology Reports* 2000, **2**:116-123.
75. Pickering AE, Boscan P, Paton JF: **Nociception attenuates parasympathetic but not sympathetic baroreflex via NK1 receptors in the rat nucleus tractus solitarii.** *J Physiol* 2003, **1;551 (Pt 2)**:589-99.
76. Qiao ZG, Vaerø H, Mørkrid L: **Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests.** *J Rheumatol* 1991, **18(9)**:1383-9.
77. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM: **Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses.** *Pain* 2004, **110(1-2)**:449-60.
78. Rau H, Elbert T: **Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension.** *Biol Psychol* 2001, **57(1-3)**:179-201.
79. Reyes del Paso GA, Cea JI, González-Pinto A, Cabo O, Caso R, Brazal J, et al: **Short-term effects of a brief respiratory training on baroreceptor cardiac reflex function in normotensive and mild hypertensive subjects.** *Appl Psychophys Biof* 2006, **31**:37-49.
80. Reyes del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Duschek S: **Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome.** *Journal of Psychosomatic Research* 2011, **70**:125-134.
81. Reyes del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Martín-Vazquez M, Duschek S: **Aberrances in Autonomic Cardiovascular Regulation in Fibromyalgia Syndrome and Their Relevance for Clinical Pain Reports.** *Psychosomatic Medicine* 2010, **72**:462-470.

82. Reyes del Paso GA, González MI: **Modification of baroreceptor cardiac reflex function by biofeedback.** *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2004, **29**(3):197-211.
83. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. **Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 1992, **35**(5):550-6.
84. Schmidt, Lang: **Physiologie des Menschen.** Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007, S. 458-459 & 661-665.
85. Schulz A. Dorsch: **Lexikon der Psychologie.** Abgerufen am 04.07.2014 <https://portal.hogrefe.com/dorsch/elektrodermale-aktivitaet-kennwerte/>: M.A. Wirtz; 2014. Elektrodermale Aktivität, Kennwerte.
86. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CA, de Luca C, Jolesz F: **Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism.** *Arthritis Rheum* 1994 **37**(6):794-800.
87. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B, Tavezzi L, Bernardi L: **Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain?** *Clin Sci (Lond)* 1995, **88**(1):103-9.
88. Sommer C, Häuser W, Burgmer M, Engelhardt R, Gerhold K, Petzke F, Schmidt-Wilcke T, Späth M, Tölle T, Üçeyler N, Wang H, Winkelmann A, Thieme K: **Ätiologie und Pathophysiologie des Fibromyalgiesyndroms.** *Der Schmerz* 2012, **3**:259-267.
89. Sommer C, Häuser W, Gerhold K, Joraschky P, Petzke F, Tölle T, Üçeyler N, Winkelmann A, Thieme K: **Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain.** *Schmerz* 2008, **22**(3):267-82.
90. Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, Michel BA, Gay S: **Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres.** *Ann Rheum Dis* 2004, **63**(3):245-51.

91. Srikuea R, Symons TB, Long DE, Lee JD, Shang Y, Chomentowski PJ, Yu G, Crofford LJ, Peterson CA: **Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women.** *Arthritis Rheum* 2013, **65(2)**:519-28.
92. Stein PK, Domitrovich PP, Ambrose K, Lyden A, Fine M, Gracely RH, Clauw DJ: **Sex effects on heart rate variability in fibromyalgia and Gulf War illness.** *Arthritis Rheum* 2004, **51(5)**:700-8.
93. Svebak S, Anjia R, Kårstad SI: **Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls.** *Scand J Rheumatol* 1993,**22(3)**:124-30.
94. Tang X, Dworkin [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dworkin%20BR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20106994)
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dworkin%20BR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20106994"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dworkin%20BR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20106994) [HYPERLINK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dworkin%20BR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20106994)
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dworkin%20BR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20106994"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dworkin%20BR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20106994)BR: **Baroreflexes of the rat. VI. Sleep and responses to aortic nerve stimulation in the dmNTS.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010, **298(5)**:R1428-34.
95. Tang X, Dwarkin BR: **The dmNTS is not the source of increased blood pressure variability in baroreflex denervated rats.** *Auton Neurosci.* 2009 **15;148(1-2)**:21-7.
96. Thieme K: Neuroendokrine **Veränderungen und Maladaptationen bei Fibromyalgie - Befunde zur Ätiopathogenese.** *Orthopädie* 2004, **33**:576–582.
97. Thieme K, Maixner W, Gracely RH: **Cardiac Gating of Peripheral Afferent Stimulation Restores Baroreflex Sensitivity, Reduces Pain Sensitivity and Clinical Pain Report in Fibromyalgia Patient.** 2013, in press.
98. Thieme K, Rose U, Pinkpank T, Spies C, Turk DC, Flor H: **Psychophysiological Responses in Patients with Fibromyalgia Syndrome.** *Psychother Psychosom* in press.
99. Thieme K, Spies C, Sinha P, Turk DC, Flor H: **Predictors of pain behaviors in fibromyalgia syndrome.** *Arthritis Rheum* 2005, **53(3)**:343-50.

100. Thieme K, Turk DC: **Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients.** *Arthritis Res Ther* 2006, **8(1)**:R9.
101. Thieme K, Turk DC: **Cognitive-behavioral and operant-behavioral therapy for people with fibromyalgia.** *Rheumatismo* 2012 Sep 28; **64(4)**: 275-85.
102. Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, van Neerbos BR: **Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity?** *Scand J Rheumatol* 1992, **21(1)**:35-7.
103. Wattkins LL, Blumenthal JA, Carney RM: **Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction.** *Am Heart J* 2002, **143(3)**:460-6.
104. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, Lyon JL: **The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes.** *J Clin Rheumatol* 2006, **12(3)**:124-8.
105. Wittchen H.-U., Hoyer J et al: **Klinische Psychologie und Psychotherapie:** Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.
106. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al: **The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee.** *Arthritis Rheum* 1990, **33(2)**:160-72.
107. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L: **The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population.** *Arthritis Rheum* 1995, **38(1)**:19-28.
108. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC: **Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study.** *J Rheumatol* 1992, **19(1)**:95-7.

109. Zidar J, Bäckman E, Bengtsson A, Henriksson KG: **Quantitative EMG and muscle tension in painful muscles in fibromyalgia.** *Pain.* 1990, **40(3)**:249-54.

9. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

ACR: *American College of Rheumatology*

ACTH: Adrenocortikotropes Hormon

ALM: Allgemeines Lineares Modell

ANA: Antinukleäre Antikörper

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

BRS: Baroreflexsensitivität

CWP: *Chronic widespread pain*

CK: Creatinkinase

CRH: *Corticotropin-releasing Hormone*

CRP: C-reaktives Protein

EMG: Elektromyografie

FM: Fibromyalgie-Patienten/Fibromyalgie

HC: *healthy controls* (= gesunde Kontrollgruppe)

HF: Herzfrequenz/*(high frequency)*= Herzratenvariabilität im Bereich hoher Frequenzen

HPA-Achse: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

HRV: Herzratenvariabilität

LF: (*low frequency*)= Herzratenvariabilität im Bereich niedriger Frequenzen

LFHF: Quotient aus LF und HF

M: Mittelwert

NNR: Nebennierenrinde

RA: Rheumatoide Arthritis

SCL: (*skin conductance level*)= Hautleitwert

SD: Standardabweichung

TSH: Thyreotropin

Tabelle 1: Unterschiede in physiologischen Variablen zwischen Fibromyalgie-Patienten und Gesunden

	FM (N=29)				HC (N=34)				
Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 1	Signifikanz 2	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 3	Signifikanz 4	Signifikanz 5
EMG									
Baseline	0,62	(1,18)	-	ns	0,49	(0,83)	-	ns	ns
Entsp. 1	0,52	(0,92)	ns	ns	0,42	(0,87)	ns	<0,001	ns
Rechnen	0,36	(0,22)	ns	ns	0,67	(0,96)	0,014	0,002	ns
Entsp. 2	0,4	(0,35)	ns	ns	0,49	(0,87)	ns	ns	ns
Schmerz	0,36	(0,3)	ns	ns	0,43	(0,54)	ns	ns	ns
Entsp. 3	0,38	(0,31)	ns	-	0,45	(0,76)	ns	-	ns
SCL									
Baseline	1,57	(0,78)	-	ns	1,03	(0,81)	-	ns	0,009
Entsp. 1	1,67	(0,57)	ns	0,001	1,07	(0,76)	ns	ns	0,001
Rechnen	1,33	(0,82)	0,014	0,024	1,08	(0,8)	ns	ns	ns
Entsp. 2	1,51	(0,68)	ns	ns	0,93	(0,73)	ns	ns	0,002
Schmerz	1,37	(0,77)	0,023	0,009	0,87	(0,7)	ns	ns	0,009
Entsp. 3	1,54	(0,63)	ns	-	0,89	(0,7)	ns	-	<0,001
Puls									
Baseline	81,44	(10,83)	-	<0,001	70,61	(9,77)	-	<0,001	<0,001
Entsp. 1	80,43	(10,91)	<0,001	<0,001	68,98	(9,78)	<0,001	<0,001	<0,001
Rechnen	84,35	(11,31)	0,005	<0,001	75,88	(9,39)	<0,001	<0,001	0,002
Entsp. 2	80,3	(11,19)	0,002	ns	69,51	(9,43)	ns	<0,001	<0,001
Schmerz	78,93	(10,02)	0,004	ns	67,52	(8,94)	<0,001	0,044	<0,001
Entsp. 3	80,16	(10,54)	0,048	-	68,38	(8,96)	<0,001	-	<0,001

	FM (N=29)				HC (N=34)				
Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 1	Signifikanz 2	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 3	Signifikanz 4	Signifikanz 5
Systole									
Baseline	113,7	(21,6)	-	ns	109,31	(16,59)	-	ns	ns
Entsp. 1	110,99	(16,21)	ns	<0,001	112,31	(17,44)	<0,001	<0,001	ns
Rechnen	125,56	(21,52)	<0,001	0,002	127,89	(19,5)	<0,001	<0,001	ns
Entsp. 2	118	(21,81)	0,006	<0,001	119,24	(18,7)	<0,001	0,001	ns
Schmerz	126,21	(22,51)	<0,001	0,03	124,06	(18)	<0,001	ns	ns
Entsp. 3	121,94	(22,25)	<0,001	-	122,11	(19)	<0,001	-	ns
Diastole									
Baseline	68,83	(11,92)	-	ns	67,6	(11,29)	-	ns	ns
Entsp. 1	67,53	(10,32)	ns	<0,001	68,62	(11,37)	ns	<0,001	ns
Rechnen	73,92	(10,9)	<0,001	0,006	76,52	(12,57)	<0,001	<0,001	ns
Entsp. 2	71,52	(10,95)	0,011	<0,001	72,43	(12,21)	0,001	<0,001	ns
Schmerz	74,41	(10,79)	<0,001	ns	75,27	(12,57)	<0,001	ns	ns
Entsp. 3	73,62	(11,3)	<0,001	-	74,75	(12,25)	<0,001	-	ns
LF									
Baseline	106,45	(113,74)	-	ns	374,31	(617,86)	-	ns	0,018
Entsp. 1	144,1	(234,74)	ns	ns	297,33	(398,76)	ns	0,035	ns
Rechnen	165,41	(128,24)	0,02	ns	420,77	(291,72)	ns	0,036	<0,001
Entsp. 2	133,12	(152,23)	ns	ns	299,51	(308,36)	ns	ns	0,008
Schmerz	107,24	(82,97)	ns	ns	401,99	(574,99)	ns	ns	0,006
Entsp. 3	184,68	(223,5)	ns	-	250,48	(242,28)	ns	-	ns

	FM (N=29)				HC (N=34)				
Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 1	Signifikanz 2	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 3	Signifikanz 4	Signifikanz 5
HF									
Baseline	10,23	(8,64)	-	ns	51,59	(119,72)	-	ns	ns
Entsp. 1	13,43	(16,85)	ns	ns	33,09	(39,51)	ns	ns	0,012
Rechnen	62,66	(219,42)	ns	ns	106,96	(261,94)	ns	ns	ns
Entsp. 2	9,95	(4,8)	ns	ns	32,69	(29,05)	ns	0,021	<0,001
Schmerz	24,31	(69,43)	ns	ns	63,76	(78,17)	ns	ns	0,04
Entsp. 3	50,95	(141,87)	ns	-	43,26	(71,06)	ns	-	ns
LFHF									
Baseline	12,12	(11,55)	-	ns	10,29	(9,1)	-	ns	ns
Entsp. 1	11,05	(11,28)	ns	ns	9,71	(6,65)	ns	0,022	ns
Rechnen	16,56	(12,96)	ns	ns	15,86	(13,57)	0,049	0,014	ns
Entsp. 2	14,22	(15,59)	ns	ns	9,51	(4,74)	ns	ns	ns
Schmerz	10,56	(7,48)	ns	ns	7,62	(5,92)	ns	ns	ns
Entsp. 3	11,79	(12,89)	ns	-	7,98	(4,79)	ns	-	ns

FM = Fibromyalgie Patienten, HC (=healthy controls) = Gesunde Kontrollgruppe, ns = nicht signifikant, Entsp. = Entspannung, SCL (= skin conductance level)= Hautleitwert, LF (=low frequency)= Herzratenvariabilität im Bereich niedriger Frequenzen, HF (=high frequency) = Herzratenvariabilität im Bereich hoher Frequenzen, LFHF = Quotient aus LF und HF, Signifikanz 1 = Vergleich der Baseline mit den anderen Phasen bei FM, Signifikanz 2 = Vergleich der jeweiligen Phase mit der darauf folgenden Phase bei FM, Signifikanz 3 = Vergleich der Baseline mit den anderen Phasen bei HC, Signifikanz 4 = Vergleich der jeweiligen Phase mit der darauf folgenden Phase bei HC, Signifikanz 5 = Vergleich der jeweiligen Phase zwischen den Gruppen

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung von subjektivem Schmerz- und Stressempfinden bei Fibromyalgie-Patienten und Gesunden

	FM (N=29)				HC (N=34)				
Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 1	Signifikanz 2	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 3	Signifikanz 4	Signifikanz 5
Schmerz									
Baseline	24,04	(25,66)	-	ns	0,08	(0,49)	-	ns	<0,001
Entsp. 1	19,65	(20,84)	ns	ns	1,09	(6,22)	ns	ns	<0,001
Rechnen	28,16	(24,07)	ns	ns	2,22	(6,51)	ns	ns	<0,001
Entsp. 2	23,71	(19,63)	ns	<0,001	1,05	(5,6)	ns	<0,001	<0,001
Schmerz	47,63	(31,14)	<0,001	<0,001	9,78	(12,71)	<0,001	<0,001	<0,001
Entsp. 3	26,11	(23,73)	ns	-	0,41	(1,89)	ns	-	<0,001
Stress									
Baseline	3,42	(13,39)	-	<0,001	1,65	(3,85)	-	ns	ns
Entsp. 1	14,57	(16,63)	<0,001	<0,001	0,52	(2,03)	ns	<0,001	<0,001
Rechnen	38,71	(28,4)	<0,001	<0,001	23,81	(23,71)	<0,001	<0,001	0,03
Entsp. 2	16,26	(20,82)	0,001	<0,001	2,21	(3,55)	ns	0,001	0,001
Schmerz	36,91	(29,28)	<0,001	0,001	5,75	(5,52)	0,001	<0,001	<0,001
Entsp. 3	15,95	(16,21)	0,002	-	0,65	(2,08)	ns	-	<0,001

FM = Fibromyalgie Patienten, HC (=healthy controls) = Gesunde Kontrollgruppe, ns = nicht signifikant, Entsp. = Entspannung, Signifikanz 1 = Vergleich der Baseline mit den anderen Phasen bei FM, Signifikanz 2 = Vergleich der jeweiligen Phase mit der darauf folgenden Phase bei FM, Signifikanz 3 = Vergleich der Baseline mit den anderen Phasen bei HC, Signifikanz 4 = Vergleich der jeweiligen Phase mit der darauf folgenden Phase bei HC, Signifikanz 5 = Vergleich der jeweiligen Phase zwischen den Gruppen

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung der Baroreflexsensitivität bei Fibromyalgie-Patienten und Gesunden									
	FM(N=26)				HC(N=30)				
Phase	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 1	Signifikanz 2	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 3	Signifikanz 4	Signifikanz 5
Baseline	3,67	(2,82)	-	ns	6,8	(4,49)	-	ns	0,003
Entsp. 1	3,33	(2,87)	ns	0,005	6,92	(5,36)	ns	ns	0,003
Rechnen	1,49	(2,04)	0,001	ns	6,12	(5,25)	ns	ns	<0,001
Entsp. 2	4,63	(8,03)	ns	ns	7,61	(6,19)	ns	ns	ns
Schmerz	2,95	(2,92)	ns	ns	8,79	(7,2)	ns	ns	<0,001
Entsp. 3	3,63	(3,16)	ns	ns	7,52	(6,5)	ns	ns	0,006

FM = Fibromyalgie-Patienten, HC (=healthy controls) = Gesunde Kontrollgruppe, ns = nicht signifikant, Entsp = Entspannung, Signifikanz 1 = Vergleich der Baseline mit den anderen Phasen bei FM, Signifikanz 2 = Vergleich der jeweiligen Phase mit der darauf folgenden Phase bei FM, Signifikanz 3 = Vergleich der Baseline mit den anderen Phasen bei HC, Signifikanz 4 = Vergleich der jeweiligen Phase mit der darauf folgenden Phase bei HC, Signifikanz 5 = Vergleich der jeweiligen Phase zwischen den Gruppen

11. Akademische Lehrer

Aumüller, Barth, Bartsch, Baum, Baumann, Bauer, Becker, Bette, Berger, Bien, Czubayko, Daut, Del Rey, Donner-Banzhoff, Feuser, Fendrich, Fuch-Winkelmann, Görg, Gress, Grzeschik, Hertel, Heverhagen, Hundt, Höffken, Hofmann, Hoyer, Kalder, Kann, Kircher, Klose, Köhler, König, Koolmann, Langer, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Opiz, Pagenstecher, Paletta, Plant, Rausch, Renz, Richter, Rothmund, Röhm, Ruchholz, Schäfer, Schmidt, Schmitt, Schofer, Seifart, Seitz, Stiewe, Thieme, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Werner, Wulf, Zemlin, Zettel

12. Danksagung

Ich danke vor allem Frau Prof. Kati Thieme. Dafür, dass Sie mich während der gesamten Arbeit an der Doktorarbeit mit viel Geduld und Engagement unterstützt hat. Vielen Dank, für die gute Betreuung! Und natürlich gilt mein Dank auch allen anderen Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Psychologie in Marburg für die Unterstützung.

Meinen Eltern und Pierre danke ich dafür, dass sie mir während Studium und Promotion zur Seite standen und mir geholfen haben, durchzuhalten.